



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado
Presenta. -

Por medio de la presente se hace constar que los responsables del programa de Especialidad en Urología que cuenta con el número de registro UR21-00006 han revisado mediante el sistema TURNITIN la tesis del residente perteneciente a esta especialidad Adrián Mauricio Martínez Fernández, así mismo se incluye el porcentaje de similitud que arrojó el programa, por lo que después de la interpretación de los datos se ha llegado a la conclusión de que no existe evidencia de plagio en su tesis.

En espera de contar con su apoyo, quedo a sus órdenes para cualquier duda o aclaración.

“Alere Flammam Veritatis”
Monterrey, N.L, Febrero 02 2021

Dr. med Adrián Gutiérrez González
Jefe del Servicio de Urología



Recibo digital

Este recibo confirma que su trabajo ha sido recibido por **Turnitin**. A continuación podrá ver la información del recibo con respecto a su entrega.

La primera página de tus entregas se muestra abajo.

Autor de la entrega: Adrian Mauricio Martinez Fernandez
Título del ejercicio: TESIS UROLOGIA
Título de la entrega: Perfil Microbiológico y presencia de...
Nombre del archivo: TESIS_FINAL_ADRIAN.pdf
Tamaño del archivo: 415.72K
Total páginas: 27
Total de palabras: 5,857
Total de caracteres: 31,595
Fecha de entrega: 02-feb-2021 12:40p.m. (UTC-0600)
Identificador de la entrega: 1500073465

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON
FACULTAD DE MEDICINA



"Perfil Microbiológico y presencia de agentes productores de beta-lactamasa de espectro extendido como predictores pronósticos en pacientes con pielonefritis enfisematosas: Experiencia en 5 años"

Por

Dr. Adrián Mauricio Martínez Fernández

COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN UROLOGÍA

MARZO, 2021

Turnitin Informe de Originalidad

Procesado el: 02-feb.-2021 12:41 p. m. CST

Identificador: 1500073465

Número de palabras: 5857

Entregado: 1

Perfil Microbiológico y presencia de agentes ... Por Adrian Mauricio Martinez Fernandez

Índice de similitud 20%	Similitud según fuente Internet Sources: 19% Publicaciones: 13% Trabajos del estudiante: 10%
---------------------------------------	--

[incluir citas](#)
[incluir bibliografía](#)
[excluyendo las coincidencias < 5 de las palabras](#)
 modo: ▼ [imprimir](#)
[actualizar](#) [descargar](#)

3% match (trabajos de los estudiantes desde 28-ene.-2021)

Clase: TESIS UROLOGIA

Ejercicio: TESIS UROLOGIA

Nº del trabajo: [1496314321](#) ✕

1% match ()

<https://core.ac.uk/download/pdf/81749261.pdf> ✕

1% match (Internet desde 29-jul.-2016)

<http://docplayer.es> ✕

1% match ()

<https://core.ac.uk/download/pdf/81736626.pdf> ✕

1% match (publicaciones)

[RKH Cheung, TSK Lam, OF Wong, HT Fung. "A Rare but Potentially Fatal Bacterial Infection in a Patient with Poorly Controlled Diabetes Mellitus: Emphysematous Pyelonephritis", Hong Kong Journal of Emergency Medicine, 2017](#) ✕

1% match (Internet desde 26-nov.-2016)

<http://cjasn.asnjournals.org> ✕

1% match (Internet desde 19-jul.-2020)

<https://bmcinfctdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-14-418> ✕

1% match (Internet desde 08-abr.-2018)

<http://www.turkishjournalofurology.com> ✕

1% match (Internet desde 28-ago.-2017) https://www.arcjournals.org/pdfs/aju/v2-i1/5.pdf	✘
1% match (Internet desde 13-nov.-2014) http://www.jpmsonline.com	✘
1% match (Internet desde 24-dic.-2020) http://westjem.com	✘
<1% match (Internet desde 30-mar.-2019) http://www.vasectomiareversible.com	✘
<1% match (Internet desde 28-abr.-2015) http://www.acronline.org	✘
<1% match (publicaciones) Xiao-Han Yap, Chip-Jin Ng, Kuang-Hung Hsu, Cheng-Yu Chien et al. "Predicting need for intensive care unit admission in adult emphysematous pyelonephritis patients at emergency departments: comparison of five scoring systems", Scientific Reports, 2019	✘
<1% match (Internet desde 13-jul.-2020) https://www.karger.com/Article/Abstract/353798	✘
<1% match (Internet desde 16-dic.-2020) https://aprenderly.com/doc/1249932/%E2%80%9Cprevalencia-de-bacterias-resistentes-a-antibi%C3%B3ticos	✘
<1% match (publicaciones) A. Orta-Morales, F.G. Rendón-Elias, J.T. Palacios-Zertuche, D. Saldivar-Martínez, G.E. Muñoz-Maldonado. "Seudoaneurisma postraumático de la arteria innominada con variante arco aórtico bovino", Angiología, 2017	✘
<1% match (Internet desde 09-nov.-2018) https://www.heighpubs.org/jcn/jcn-aid1014.php	✘
<1% match (Internet desde 30-ago.-2016) https://www.scribd.com/document/268209705/fundamentos-para-el-ejercicio-de-la-medicina-guia-para-el-examen-de-residencias-medicas-erm-medilibros-com-pdf	✘
<1% match (Internet desde 31-may.-2019) https://revistamexicanadeurologia.org.mx/index.php/rmu/article/download/390/757/	✘
<1% match (Internet desde 03-abr.-2019) http://eprints.uanl.mx	✘
<1% match (Internet desde 11-dic.-2015) http://www.medigraphic.com	✘
<1% match (Internet desde 31-dic.-2019) http://ibecs.isciii.es	✘
<1% match (publicaciones) F. Reyna-Sepúlveda, M. Hernández-Guedea, J. Rodríguez-García, A. Martínez-Fernández et al. "Epidemiología y evolución perioperatoria de lesión vascular periférica en civiles por trauma penetrante durante una década", Angiología, 2017	✘

<1% match (Internet desde 08-nov.-2019) http://eprints.uanl.mx	✕
<1% match (Internet desde 15-ene.-2020) http://www.medicina.uanl.mx	✕
<1% match () http://ri.uaemex.mx	✕
<1% match (Internet desde 07-abr.-2017) http://www.medicinabuenosaires.com	✕
<1% match (Internet desde 28-sept.-2019) https://revistamexicanadeurologia.org.mx/index.php/rmu/article/view/390	✕
<1% match (Internet desde 07-jul.-2010) http://www.smu.org.mx	✕
<1% match (Internet desde 02-oct.-2020) https://encolombia.com/medicina/revistas-medicas/academedia/va115/cisticercosis-humana-consulta-neurologica-resultados/	✕
<1% match (Internet desde 19-dic.-2020) https://www.clubensayos.com/Negocios/Gloria-SA/1675553.html	✕
<1% match (trabajos de los estudiantes desde 25-ene.-2018) Submitted to Universidad Nacional de Colombia on 2018-01-25	✕
<1% match (Internet desde 13-nov.-2020) http://eprints.uanl.mx	✕
<1% match (Internet desde 02-ene.-2020) https://www.revistanefrologia.com/es-relacionados-pielonefritis-enfisematosa-con-absceso-perirrenal-resueltos-con-tratamiento-medico-conservador-articulo-X0211699507020701	✕
<1% match (Internet desde 30-jul.-2012) http://www.jcc.gr.jp	✕
<1% match (Internet desde 09-ago.-2015) http://www.doc4net.es	✕
<1% match () http://link.springer.com	✕
<1% match (Internet desde 09-sept.-2020) https://www.gcalsina.org/periimplantitis/	✕
<1% match (Internet desde 01-jul.-2015) http://drandyhiggins.com	✕
<1% match (Internet desde 17-jul.-2020) http://eprints.uanl.mx	✕
<1% match (Internet desde 11-ago.-2020)	—

https://scholar.uprm.edu/handle/20.500.11801/290?locale-attribute=es&show=full	
<1% match (Internet desde 12-jul.-2016) http://esdocs.com	
<1% match (Internet desde 27-feb.-2020) https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/end.2012.0110	
<1% match (Internet desde 08-may.-2020) https://www.elsevier.es/es-revista-actas-urologicas-espanolas-english-392-articulo-extended-spectrum-beta-lactamases-in-urinary-tract-S2173578614001486	
<1% match (Internet desde 30-abr.-2020) https://aprenderly.com/doc/1037237/bolet%C3%ADn-2013-2---cmu-sitio-oficial	
<1% match (Internet desde 06-mar.-2017) http://www.medicina.uanl.mx	
<1% match (Internet desde 30-mar.-2019) http://www.vasectomiareversible.com	
<1% match (Internet desde 05-mar.-2016) http://top25.sciencedirect.com	
<1% match (Internet desde 13-nov.-2020) https://archive.org/stream/boletindelaasoci7271asoc/boletindelaasoci7271asoc_djvu.txt	
<1% match (Internet desde 11-dic.-2009) http://www.mc.vanderbilt.edu	
<1% match (publicaciones) Yen-Chung Lin. "Risk Factors of Renal Failure and Severe Complications in Patients With Emphysematous Pyelonephritis—A Single-Center 15-Year Experience :", The American Journal of the Medical Sciences, 07/2011	
<1% match (publicaciones) I M Velten. "The b-wave of the dark adapted flash electroretinogram in patients with advanced asymmetrical glaucoma and normal subjects", British Journal of Ophthalmology, 2001	
<1% match (Internet desde 12-nov.-2020) https://qdoc.tips/patologia-de-muir-pdf-free.html	
<1% match (Internet desde 18-nov.-2020) http://doczz.es	
<1% match (publicaciones) Zinu Philipose, Nadia Smati, Chun Shing Jefferson Wong, Karen Aspey, Michael Mendall. "Obesity, old age, and frailty are the true risk factors for COVID-19 mortality and not chronic disease or ethnicity", Cold Spring Harbor Laboratory, 2020	
<u>UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON FACULTAD DE MEDICINA "Perfil Microbiológico y presencia de agentes productores de beta-lactamasa de espectro extendido como predictores pronósticos en pacientes con pielonefritis enfisematosa: Experiencia en 5 años" Por Dr. Adrián Mauricio</u>	

Martínez Fernández COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN UROLOGÍA MARZO, 2021 "Perfil Microbiológico y presencia de agentes productores de beta-lactamasa de espectro extendido como predictores pronósticos en pacientes con pielonefritis enfisematosa: Experiencia en 5 años" Aprobación de la tesis:

 Director de la tesis _____ Dr. Lauro Salvador Gomez Guerra
 _____ Dr. Rodolfo Jaime
 Dávila Coordinador de Enseñanza _____ Dr.

Lauro Salvador Gómez Guerra Coordinador de Investigación
 _____ Dr. Adrian Gutiérrez González

Profesor Titular del Programa _____ Dr.

Med. Felipe Arturo Morales Martínez Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS Este proyecto va dedicado

especialmente a mi familia quienes me han apoyado incondicionalmente

durante este largo proceso de formación como médico y como urólogo. A su

vez a mi esposa Mónica Martínez Campos, quien ha sido mi principal

motivación para salir adelante en este difícil camino, en el cual siempre ha

estado a mi lado en todo momento. Gracias a cada uno de mis maestros por

haberme brindado de su tiempo, compartido conocimientos y experiencias en

la práctica clínica del día a día. TABLA DE CONTENIDO Capítulo I Página 1.

RESÚMEN 8

Capítulo II 2. MARCO TEÓRICO 9

. . 9 Capítulo III 3. HIPÓTESIS 11

. 11 Capítulo IV 4. OBJETIVOS 12

. 12 Capítulo V 5. MATERIAL Y MÉTODOS 12

. 12 Capítulo VI 6. RESULTADOS. 15

. 15 Capítulo VII 7. DISCUSIÓN 16

. 16 Capítulo VIII 8. CONCLUSIÓN 19

. 19 Capítulo IX 9.

ANEXOS 20 9.1

Tablas 20-23 Capítulo X

10.BIBLIOGRAFÍA 24

Capítulo XI 11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO 26

. . 26 INDICE DE TABLAS Tabla Página 1. Características demográficas,

clínicas, características bioquímicas, tratamiento y resultado clínico de la

población de estudio.....20 2. Factores asociados con

Ingreso a Terapia Intensiva con diagnostico de

PE.....21 3. Factores

asociados a mortalidad en pacientes con

PE.....22 4. Analisis de

regresión multivariado de factores asociados a terapia intensiva y

mortalidad.....23 5. Figura 1

Algoritmo terapéutico para PE utilizado en nuestra institución.....23 LISTA

DE ABREVIATURAS PE: Pielonefritis enfisematosa BLEE: Beta-Lactamasa

Espectro Extendido CAPITULO I 1. RESUMEN Objetivo: Describir las

características microbiológicas en la pielonefritis enfisematosa (PE),

demostrar la frecuencia de bacterias beta-lactamasa de espectro extendido

(BLEE) y determinar si ese tipo de característica bacteriana esta asociada al

pronostico del paciente con PE. Material y métodos: Llevamos a cabo un

estudio retrospectivo en pacientes con diagnostico de PE en un hospital de

tercer nivel de atención en el noreste de México durante el periodo del 2011

al 2016. Las variantes clínicas fueron analizadas para determinar asociaciones

de presencia de agentes BLEE con el pronostico de la enfermedad. El análisis

estadístico fue realizado usando el SPSS versión 20. 0 y la diferencia

significativa es con una $p < 0.05$. Resultados: con un total de 63 pacientes que

se incluyeron en el estudio, 55 (87.3%) fueron mujeres, con una edad media

de 55.2 ± 12.2 años. El manejo conservador fue indicado en 24 pacientes

(38.1%), 27 (42.9%) se colocó un catéter ureteral, 8 (12.7%) se realizó un drenaje abierto o percutáneo y 10 (15.8%) se realizó una nefrectomía temprana y 6 (9.5%) una nefrectomía tardía. Ocho de los pacientes recibieron más de un tratamiento por ser refractarios al tratamiento inicial. Se reportó una mortalidad de 13 casos (20.6%), 23 casos (36.5%) requirieron de manejo en terapia intensiva. El microorganismo más encontrado fue *E. coli* (n=34, 53.9%). Agentes microbianos BLEE fueron encontrados en 31.7% de la población. No se encontró una diferencia significativa en cuanto de presencia de BLEE y la admisión a terapia intensiva o un aumento de la mortalidad. Conclusiones: A nuestro conocimiento, este es el primer estudio que evalúa microorganismos como factor pronóstico en PE. Se describieron los factores de mal pronóstico en pacientes con PE. Los factores microbiológicos, especialmente agentes BLEE, no se encuentra suficiente evidencia para determinar que influya en el pronóstico de PE.

CAPITULO II 2. MARCO TEÓRICO Introducción La pielonefritis enfisematosa (PE) se define como una infección aguda, necrotizante y severa del parénquima renal y los tejidos que lo rodean, caracterizado por la presencia de gas en el parénquima, sistema colector y tejido perinéfrico y paranéfrico. (1- 4) Se asocia a una elevada tasa de mortalidad, la cual oscila entre 15-75%. (5) Se han descrito factores asociados a la aparición de PE, siendo el más fuertemente implicado la diabetes mellitus. (6) Se han propuesto cuatro principales factores involucrados en la patogénesis de la enfermedad: infección por bacterias formadoras de gas, niveles elevados de glucosa de forma crónica, alteración en la perfusión de los tejidos periféricos y defectos en la respuesta inmune. (7) Se han descrito diversos factores de riesgo para mayor mortalidad en estos pacientes. La clasificación propuesta por Huang J el al demostró que la mortalidad por PE se incrementaba conforme se extendía la enfermedad evidenciado por medio de estudios tomográficos. Además, demostraron que la presencia de trombocitopenia, lesión renal aguda, alteración del estado de conciencia y el estado de choque eran factores de peor pronóstico y alta mortalidad. (5) A pesar del mal pronóstico que estos pacientes manejan, no existe un consenso global para el manejo terapéutico de ellos. Años previos se recomendaba la nefrectomía temprana, sin embargo, no encontraban diferencia significativa contra el tratamiento conservador. La llegada de la tomografía y procedimientos de mínima invasión han demostrado una baja en la mortalidad de pacientes con esta enfermedad. Actualmente el manejo de la pielonefritis enfisematosa incluye un antibiótico de amplio espectro, reanimación con líquidos y derivación del riñón vía percutánea o endourológica. Existe una evidencia muy limitada para justificar la nefrectomía temprana o tardía. Antecedentes Tseng y cols. Estudiaron los factores de virulencia de *E. Coli* asociado con pielonefritis enfisematosa y mostraron un gen con una proteína uropatógena específica (bacteriocin gene) asociado a esta enfermedad, encontrándolo en un 93% de los pacientes con PE, comparado a un 24% en pacientes sanos. (8) Pacientes diabéticos con mal control glicémico y uropatía obstructiva, sin adecuada circulación renal son uno de los principales factores para la formación de gas. (8, 17). Lu YC y cols en su estudio demostraron que la resistencia a cefalosporinas de tercera generación, infecciones polimicrobianas y el uso de antibioticoterapia previa eran factores de riesgo en su población. Adicional a esto determinaron que cuando eran resistentes a cefalosporinas de tercera generación aumentaba la frecuencia de coagulación intravascular diseminada y el requerimiento de hemodiálisis. (13) Recientemente Jain A. y cols propuso una tabla de pronóstico en base al número de factores de riesgo que incluyen edad, comorbilidades, leucocitosis, IMC, parámetros metabólicos y resistencia bacteriana, dividió en 3 grupos de riesgo de acuerdo a la cantidad de factores de riesgo asociados que tenían en bueno, intermedio y mal pronóstico. El sistema de clasificación propuesto representó una gran herramienta para el

triage de los pacientes y priorizar los manejos agresivos en ellos. Definición del problema El surgimiento de uropatógenos resistentes a los tratamientos descritos es un problema serio en los sistemas de salud. En los últimos años, se ha visto un incremento en los agentes productores de beta-lactamasa de espectro extendido (BLEE) en infecciones de vías urinarias. La producción de BLEE confiere a las bacterias resistencia a las penicilinas, cefalosporinas y aztreonam, limitando considerablemente las opciones terapéuticas para estas infecciones. (9) Previa investigación se han enfocado en determinar factores pronósticos en PE, sin considerar el factor microbiológico como un predictor de respuesta clínica. Hasta el momento, la prevalencia de agentes productores de BLEE y su implicación clínica en PE no ha sido descrita. Justificación Nuestro trabajo representa el primer estudio que evalúa los agentes microbianos productores de BLEE en pacientes con PE. Además, representa la cohorte más extensa publicada en nuestro país. En México, la serie más grande previamente reportada fue de 62 casos por Olvera D y cols, un estudio multicéntrico en tres hospitales de tercer nivel de atención. Determinaron que la falla renal y la necesidad de nefrectomía eran factores de riesgo para mortalidad. El agente causal más frecuente aislado fue Escherichia coli con un 62.7%, semejante a lo reportado en nuestro estudio. No se evaluó el perfil de resistencia antibiótica, ni se determinó la presencia de agentes BLEE en la población. (10) En nuestra región encontramos muchos pacientes con infecciones urinarias formadoras de gas, la gran mayoría de ellos llegan en muy malas condiciones a nuestra institución. El presente trabajo pretende describir el perfil microbiológico, demostrar la frecuencia de agentes BLEE y determinar si dichos agentes presenta una relación con el pronóstico de pacientes con PE. CAPITULO III 3. HIPÓTESIS Hi: El perfil microbiológico y presencia de agentes productores de beta-lactamasas de espectro extendido es útil como predictores pronósticos en pacientes con pielonefritis enfisematosa Ho: El perfil microbiológico y presencia de agentes productores de beta-lactamasas de espectro extendido no es útil como predictores pronósticos en pacientes con pielonefritis enfisematosa CAPITULO IV 4. OBJETIVOS Objetivo general Describir el perfil microbiológico, demostrar la frecuencia de agentes BLEE y determinar si presentan relación con el pronóstico en PE, en un hospital de referencia en el noreste de México Objetivos específicos Describir los agentes microbiológicos y la frecuencia de agentes BLEE en PE. Determinar el patrón de resistencia a antibióticos en PE. Determinar asociación de agentes BLEE con la presentación clínica, bioquímica, radiológica y pronóstico de pacientes con PE. CAPITULO V 5. MATERIALES Y MÉTODOS Se llevará a cabo un estudio retrospectivo observacional en pacientes con diagnóstico de PE en un hospital de tercer nivel en el noreste de México, en el periodo de 2011 a 2016. No se llevará a cabo ninguna intervención experimental en los pacientes reclutados. Se incluirán pacientes con diagnóstico de PE, además de signos y síntomas de infección del tracto urinario superior y datos de respuesta inflamatoria sistémica. No se incluirán datos personales de los pacientes tales como nombre, dirección o registro médico. Se analizarán características sociodemográficas como edad, sexo y comorbilidades. Se revisará la presentación clínica y los parámetros de laboratorio al momento de ingresar a urgencias, incluyendo biometría hemática, urianálisis, electrolitos séricos y química sanguínea. Se establecerá como leucocitosis un valor $>10,500/\mu\text{L}$, trombocitopenia $<150,000/\mu\text{L}$, falla renal a la presencia de creatinina $>1.5\text{mg/dL}$ e hipoalbuminemia $<3.5\text{g/dL}$. El desenlace clínico se verá dividido en aquellos pacientes sobrevivientes sin ingreso a la unidad de terapia intensiva (UTI), los que ingresaron a la UTI y mortalidad durante internamiento. Los criterios para ingreso a la UTI fueron pacientes que requirieron soporte ventilatorio avanzado, medidas de soporte de ≥ 2 órganos o pacientes con que requirieron soporte por falla reversible aguda de un

órgano. Se utilizara la clasificación clinicoradiológica de Huang (5) en base a los hallazgos tomográficos: tipo 1: gas en el sistema colector solamente; tipo 2: gas en el parénquima renal sin extensión al espacio extrarrenal; tipo 3: extensión de gas o absceso al espacio perirrenal o pararrenal; y tipo 4: PE bilateral o riñón solitario con PE. El manejo terapéutico se dividió en manejo conservador (terapia antibiótica, reanimación con líquidos, control metabólico), derivación urinaria con catéter doble J, drenaje percutáneo o abierto, nefrectomía temprana y nefrectomía diferida. El drenaje percutáneo con colocación de catéter fue realizado por el departamento de radiología intervencionista. La nefrectomía diferida se implementó en aquellos casos en que el tratamiento conservador, drenaje o derivación urinaria no fueron efectivos para el control del foco infeccioso, con empeoramiento de condición clínica y bioquímica. Se van a excluir los casos con registros médicos insuficientes y ausencia de PE en tomografía computada. Los cultivos de orina serán analizados. La identificación microbiológica se realizara por método fenotípico y sistema bioquímico, siguiendo las pautas de la Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (10). Se va a determinar el perfil de fármaco- resistencia por medio del método de microdilución en placa. Se incluirán el perfil de antibióticos: levofloxacino, ciprofloxacino, nitrofurantoína, cefuroxima, ceftriaxona, ceftibuteno, amikacina, gentamicina, ampicilina, amoxicilina/clavulanato, trimetoprim/sulfametoxazol (TMP/SMX), colistina, fosfomicina y meropenem. La producción de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) se va a realizar con la prueba de sensibilidad de doble disco. Se reportaron en la base de datos del nuestro hospital en el periodo 2011-2016 un total de 85 casos con diagnostico de PE. Se calculo el tamaño de muestra en base a nuestra incidencia calculado con un intervalo de confianza del 85% dando una N de 61 casos. Se analizaran las variables para determinar asociación con la presencia de agentes productores de BLEE. El análisis estadístico será realizado en el paquete estadístico SPSS versión 20.0. Las variables categóricas seran analizadas utilizando la prueba X² y las variables numéricas con la prueba T de student. La significancia estadística fue determinada con $p < 0.05$. INCLUSION EXCLUSION Pielonefritis enfisematosa por TAC Pacientes asintomáticos con TAC sospechoso Respuesta Inflamatoria Sistémica Ausencia de TAC Cuadro de Infección Tracto Urinario Expediente clinico incompleto Expediente clínico completo Manipulación endourológica reciente Resultado de urocultivo internamiento al Ausencia de urocultivos Otras variables a estudiar Sociodemográficas Edad, genero Comorbilidades DM2, HTA, ERC, Hidronefrosis, Urolitiasis, antibiótico previo Cuadro Clínico Dolor en flanco, fiebre, inestabilidad hemodinamica Bioquímica Leucocitosis, trombocitopenia, creatinina, hipoalbuminemia CAPITULO VI 6. RESULTADOS Se incluyeron 63 pacientes, con un total de 55 (87.3%) mujeres, y edad media de 55.5 ± 12.2 años. Las características de la población de estudio se muestran en la Tabla 1. La presencia de dolor en flanco fue el síntoma más frecuente reportado (79.3%), seguido de inestabilidad hemodinámica (38.1%). La alteración bioquímica más frecuente fue leucocitosis (n=41, 65%). Diabetes mellitus (88.9%) e hipertensión arterial (47.6%) fueron las comorbilidades más comunes. La escala Huang tipo 1 se reportó en 34 casos (54%), seguido de la tipo 4 (n=12, 19%), la tipo 3A y B en 9 casos (14.3%) y menos frecuente la tipo 2 (n=8, 12.7%). En 24 pacientes (38.1%) se indicó manejo conservador, 27 (42.9%) colocación de catéter ureteral, 8 (12.7%) drenaje abierto/percutáneo, 10 (15.8%) nefrectomía temprana y 6 (9.5%) nefrectomía diferida. La mortalidad reportada fue de 13 (20.6%), con 23 (36.5%) casos que requirieron ingreso a UTI. En los cultivos urinarios, el agente más frecuente reportado fue *Escherichia coli* (n=34, 53.9%), seguido de *Klebsiella spp* (n=9, 14.3%). Se encontró la producción de BLEE en el 31.7% de la población. La presencia de cultivos sin crecimiento bacteriano fue del 14.3%. Los antibióticos que

demonstraron mayor resistencia (>50%) fueron levofloxacin, ciprofloxacino, cefuroxima, cefotaxima, ceftriaxona, gentamicina, ampicilina, amoxicilina con clavulanato y TMP/SMX. Colistina, fosfomicina y meropenem fueron los antibióticos con mayor susceptibilidad (Tabla 2). Dentro del análisis para determinar la asociación de agentes BLEE con las variables clínicas, se encontró que la presencia de estos agentes fue más frecuente en pacientes de edad avanzada ($p = 0.025$) y en pacientes con ausencia de leucocitosis ($>14,000 \mu\text{L}$, $p=0.024$). No se encontró asociación significativa de agentes BLEE con ingreso a UTI, ni con aumento en la mortalidad. Estos microorganismos no tuvieron asociación con la extensión del gas en parénquima renal (Tabla 3).

CAPITULO VII 7. DISCUSIÓN

Nuestro trabajo representa el primer estudio que evalúa los agentes microbianos productores de BLEE en pacientes con PE. Además, representa la cohorte más extensa publicada en nuestro país. En México, la serie más grande previamente reportada fue de 62 casos por Olvera D et al, un estudio multicéntrico en tres hospitales de tercer nivel de atención. Determinaron que la falla renal y la necesidad de nefrectomía eran factores de riesgo para mortalidad. El agente causal más frecuente aislado fue Escherichia coli con un 62.7%, semejante a lo reportado en nuestro estudio. No se evaluó el perfil de resistencia antibiótica, ni se determinó la presencia de agentes BLEE en la población.

(10) Al igual que lo descrito en la literatura, la PE fue más frecuente en mujeres. La comorbilidad más frecuente asociada fue la diabetes mellitus, descrita hasta en un 69-85%. (2,11,12) La mortalidad en nuestra población fue del 20.3%, semejante a lo descrito en la literatura estimándose entre un 11-42%. (6) Al igual que las demás infecciones del tracto genitourinario, Escherichia coli es el agente más frecuente reportado en PE. (10,13,14) Se ha postulado que la fermentación ácida mixta de glucosa por Enterobacteriaceae (como E. coli, K. pneumoniae y Proteus spp) bajo condiciones anaeróbicas, son la principal ruta de formación de gas en PE. (7,8) Tseng CC et al estudió los factores de virulencia de E. coli asociados a la formación de PE y demostró que el gen determinante para la proteína uropatogénica específica (usp, un gen de bacteriocina) estaba asociado con la enfermedad, encontrándose en un 93% de pacientes con PE, comparado con el 24% de pacientes sanos. (15) Las bacteriocinas son proteínas producidas por bacterias huésped para destruir bacterias competidoras en su nicho ecológico, mejorando así su propia infectividad. (16) Se cree que la bacteriocina de las cepas de PE podrían ayudar a eliminar la competencia bacterias que colonizan materiales pétreos o necróticos tejido. (8) La diabetes mellitus con mal control glicémico y una uropatía obstructiva con alteración de la circulación renal son los factores predisponentes del huésped más importantemente asociados a la formación de gas. (17) Se han descrito diversos factores de riesgo para mayor mortalidad en estos pacientes. La clasificación propuesta por Huang J et al demostró que la mortalidad por PE se incrementaba conforme se extendía la enfermedad evidenciado por medio de estudios tomográficos. Además, demostraron que la presencia de trombocitopenia, lesión renal aguda, alteración del estado de conciencia y el estado de choque eran factores de peor pronóstico y alta mortalidad. (5) Kapoor R et al establecieron que la hiponatremia, la destrucción extensa del parénquima renal (gas en > 50%) y la nefrectomía temprana (<1 semana) se asociaron con tasas de mortalidad más altas. (18) Otros factores de riesgo descritos son disfunción multiorgánica, hiperglucemia y leucocitosis. (19) Lu YC et al en su estudio demostró que la resistencia a cefalosporinas de tercera generación, las infecciones polimicrobianas y el uso de antibióticoterapia previa eran factores de riesgo para mortalidad en esta población. Además, determinaron que la presencia de agentes resistentes a cefalosporinas de tercera generación presentaban una mayor frecuencia de coagulación intravascular diseminada y mayor requerimiento de hemodiálisis. Las tasas de

resistencia antimicrobiana reportadas en este estudio fue la siguiente: ampicilina 79.1%, cefazolina 47.2%, gentamicina 22.7%, fluoroquinolonas 17%, cefalosporinas de segunda generación 15.9%, tercera generación 10.9% y cuarta generación 6.5%. (13) Este estudio representa la primer cohorte que describe el perfil microbiológico y la resistencia antibiótica en PE. En un estudio previo realizado en nuestro centro se determinó que la tasa de agentes productores de BLEE en infecciones del tracto urinario era de 21.5%, comparado con el 31.7% del reportado en pacientes con PE en nuestro estudio. El perfil de resistencia antimicrobiana reportado en dicho estudio fue: AMC 77% comparado con el 81.4% obtenido en nuestro estudio; ceftriaxona 48% vs 59.2%; gentamicina 37% vs 57.2%; ciprofloxacino 60% vs 66.6%; levofloxacino 56% vs 57.4%; amikacina 1% vs 31.4%; TMP/SMX 59% vs 88.8%; meropenem 3% vs 7.4%; colistina 4% vs 3.7%. (9) En la misma región geográfica, pareciera haber mayores tasas de resistencia en pacientes con PE, comparado con infecciones del tracto urinario no formadoras de gas. Se han descrito múltiples algoritmos diagnósticos que estipulan que el uso de antibióticos de amplio espectro y el drenaje percutáneo temprano representan medidas esenciales en el tratamiento de PE. (8,20) Sin embargo, muchos de estos estudios no evalúan los patrones de resistencia antimicrobiana. Lu YC et al proponen en base a su análisis microbiológico y tasas de resistencia, que estos pacientes deben ser tratados por lo menos con una cefalosporina de tercera generación, combinado o no amikacina. En aquellos pacientes con historia de hospitalización previa, uso de antibiótico en el último año y aquellos con requerimiento de hemodiálisis de urgencia, el uso de un carbapenémico empírico es la elección. Además, sugieren que el uso de gentamicina y fluoroquinolonas debe ser evitado por las altas tasas de resistencia reportadas en esta población. (13). Estas recomendaciones no parecen ser adecuadas para nuestra población, ya que se vio en un estudio previo que las tasas de resistencia a cefalosporinas de tercera generación son mayores (48%) (9) y en PE se incrementó hasta un 59.2%. En nuestra población, el uso empírico de carbapenémicos parece ser el tratamiento de elección en la mayoría de los casos, ajustándose al perfil de resistencia al contar con este resultado. Para el conocimiento de los autores, este estudio es el primero en valorar la presencia de agentes BLEE como factor pronóstico en PE. Nuestro análisis no demostró mayor mortalidad o necesidad de ingreso a la UCI en pacientes con infección por agentes productores de BLEE. Se encontró que pacientes de edad avanzada y ausencia de leucocitosis presentaban con mayor frecuencia bacterias BLEE. La edad avanzada pudiera estar relacionada a mayor exposición a antibióticos a lo largo de la vida, siendo éste último un factor de riesgo para presentar estos uropatógenos. (9) La ausencia de leucocitosis puede deberse al inicio de antibióticoterapia previo a su llegada a nuestra institución. Nuestro hospital es un centro de referencia regional que frecuentemente recibe pacientes con tratamiento previo para continuar su abordaje en nuestra institución, lo cual genera un sesgo en nuestros resultados. Existen claras limitantes de nuestro estudio. Se trata de un análisis retrospectivo de una población pequeña en un solo centro. No se llevo a cabo un estudio clonal de las cepas obtenidas para determinar si dichas cepas son específicas de nuestra institución o área geográfica. Se requieren de estudios multicéntricos prospectivos con mayor numero de casos para establecer resultados que respalden los resultados de nuestro estudio. CAPITULO VIII 8. CONCLUSIÓN Se han descrito factores de riesgo para mal pronóstico en pacientes con PE. El factor microbiológico, específicamente aquellas bacterias productoras de BLEE, no parecen influenciar en el pronóstico de estos pacientes. Sin embargo, las mayores tasas de resistencia a los antimicrobianos en esta población debe ser considerada al momento de iniciar tratamiento antimicrobiano empírico. CAPITULO XI 9. ANEXOS Tabla 1. Características demográficas, clínicas,

características bioquímicas, tratamiento y resultado clínico de la población de estudio. Table 1. Sociodemographic, clinical, biochemical characteristics, treatment and clinical outcome of study population (n = 63). n mean (DE) or n (%) Demographic Age 55.56 (12.2) Women 55 (87.3) Clinical Presentation Hemodynamic instability† 24 (38.1) Fever (>38.3) 23 (36.5) Flank pain 50 (79.3) Biochemistry Leukocytosis (>10,500/ μ L) 41 (65) Thrombocytopenia (<150,000/ μ L) 15 (23.8) Renal failure (Serum creatinine >1.5mg/dL) 36 (57.1) Hyponatremia (<135mmol/L) 25 (39.7) Hypoalbuminemia (<3.5 g/dL) 34 (54) Comorbidities Diabetes mellitus 56 (88.9) High blood pressure 30 (47.6) Chronic kidney disease 17 (27.4) Hydronephrosis 23 (36.5) Urolithiasis 21 (33.3) Previous antibiotic 34 (54) Huang Scale Type 1 34 (54) Type 2 8 (12.7) Type 3 (A,B) 9 (14.3) Type 4 12 (19) Therapeutic management Conservative 24 (38.1) Ureteral Stent 27 (42.9) Percutaneous or open drainage 8 (12.7) Early nephrectomy 10 (15.8) Delayed nephrectomy 6 (9.5) Clinical outcome Mortality 13 (20.6) Intensive Care Unit 23 (36.5) †Systolic blood pressure <90mmHg

Tabla 2. Factores asociados con Ingreso a Terapia Intensiva con diagnóstico de PE Table 2. Factors associated with ICU admission in patients with emphysematous pyelonephritis (n = 63). No ICU ICU (n= 40) (n= 23) p Value OR (IC 95%) Demographic Age 57.05 (12.62) 52.96 (11.37) 0.577 N/A Female 34 (61.8) 21(38.2) 0.109 0.096 (0.157-0.296) Clinical data Hemodynamic instability † 11 (45.8) 13 (54.2) 0.022 3.427 (1.167-10.069) Fever (>38.3) 11 (47.8) 12 (52.2) 0.051 2.876 (0.984-8.409) Flank pain 33 (66.6) 17 (33.4) 0.578 1.412 (0.42-4.739) Biochemistry White blood cells (μ L) 15.01 (14.53) 13.97 (14.53) 0.241 N/A Platelets (μ L) 233.38 191.87 (96.79) (105.23) 0.05 N/A Serum creatinine (mg/dL) 2.56 (2.61) 2.72 (1.94) 0.375 N/A Serum albumin (mg/dL) 2.78 (0.82) 2.47 (0.79) 0.01 N/A Total bilirubin (mg/dL) 1.0 (0.95) 1.07 (0.93) 0.458 N/A Serum sodium (mmol/L) 131.8 (6.05) 135.2 (4.56) 0.222 N/A Comorbidities Diabetes mellitus 35 (63.6) 20 (36.4) 0.738 0.762 (0.155-3.753) High blood pressure 20 (66.7) 10 (33.3) 0.553 0.731 (0.259-2.060) Chronic kidney disease 9 (52.9) 8 (47.1) 0.318 1.778 (0.571-5.538) Hydronephrosis 17 (73.9) 6 (26.1) 0.281 1.364 (0.435-4.273) Urolithiasis 14 (66.7) 7 (33.3) 0.661 0.781 (0.259-2.354) Previous antibiotic 21 (61.8) 13 (38.2) 0.838 1.114 (0.395-3.144) Microbiology ESBL Agents 11 (55) 9 (45) 0.374 1.636 (0.550-4.866) MDR Agents 0 (0) 4 (100) 7.25 0.328 (0.227-0.474) qSOFA \geq 2 points 12 (42.9) 16 (57.1) 0.002 5.333 (1.747-16.28) Huang Scale Type 1 28 (84.8) 15.2 (15.2) <0.001 0.109 (0.032-0.367) Type 2 5 (62.5) 3 (37.5) 0.98 2.020 (1.220-4.730) Type 3 (A,B) 1 (11.1) 8 (88.9) 0.001 20.267 (2.33-176.2) Type 4 5 (41.7) 7 (58.3) 0.09 2.975 (0.817-10.833) Therapeutic Management Conservative 20 (87) 3 (13) 0.003 0.143 (0.036-0.55) Ureteral Stent 18 (66.7) 9 (33.3) 0.59 0.75 (0.263-2.138) Percutaneous or open drainage 3 (37.5) 5 (62.5) 0.111 3.333 (0.715-15.535) Total nephrectomies 3 (18.8) 13 (81.3) <0.001 15.6 (3.705-65.688) Early nephrectomy 0 (0) 6 (100) <0.001 140.8 (2.982-747) †Systolic pressure <90mmHg; ICU= Intensive Care Unit; ESBL= Extended spectrum beta-lactamase; MDR= Multi-drug -resistant

Tabla 3. Factores asociados a mortalidad en pacientes con PE Table 3. Factors associated to mortality in patients with emphysematous pyelonephritis (n = 63). Survivors Mortality (n= (n= 50) 13) p Value OR (IC 95%) Demographic Age 55.9 (12.7) 53.9 (10.2) 0.198 N/A Female 42 (76.3) 13(23.7) 0.123 1.310 (1.130-1.517) Clinical data Hemodynamic instability † 18 (75) 6 (25) 0.502 1.524 (0.444-5.234) Fever (>38.3) 16 (69.6) 7 (30.4) 0.145 2.479 (0.716-8.583) Flank pain 40 (80) 8 (20) 0.164 2.5 (0.671-9.309) Biochemistry White blood cells (μ L) 15.5 (13.2) 11.1(6.4) 0.384 N/A Platelets (μ L) 216.6 (99.2) 224.1(112.2) 0.88 N/A Serum creatinine (mg/dL) 2.64 (2.5) 2.53 (1.66) 0.43 N/A Serum albumin (mg/dL) 2.7 (0.81) 2.4 (0.82) 0.491 N/A Total bilirubin (mg/dL) 1.05 (1.02) 0.93 (0.51) 0.43 N/A Serum sodium (mmol/L)

132.3 (5.9) 135.7 (4.4) 0.058 N/A Comorbidities Diabetes mellitus 45 (81.8) 10 (18.2) 0.131 0.296 (0.057-1.537) High blood pressure 23 (76.7) 7 (23.3) 0.658 1.319 (0.387-4.495) Chronic kidney disease 11 (64.7) 6 (35.3) 0.089 2.961 (0.823-10.654) Hydronephrosis 16 (69.5) 7 (30.5) 0.975 0.209 (0.0559-0.782) Urolithiasis 17 (81) 4 (19) 0.79 0.837 (0.224-3.121) Previous antibiotic 25 (73.5) 9 (26.5) 0.241 2.16 (0.586-7.959) Microbiology ESBL Agents 14 (70) 6 (30) 0.228 2.143 (0.611-7.511) MDR Agents 0 (0) 4 (100) 16.117 0.155 (0.85-0.283) qSOFA ≥ 2 points 20 (71.4) 8 (28.6) 0.164 2.4 (0.686-8.397) Huang Scale Type 1 33 (100) 0 (0) 18.718 0.552 (0.397-0.766) Type 2 6 (75) 2 (25) 0.09 1.303 (0.231-7.364) Type 3 (A,B) 6 (66.7) 3 (33.3) 0.324 2.150 (0.458-10.1) Type 4 4 (33.3) 8 (66.7) <0.001 18.0 (3.958-81.862) Tabla 4. Analisis de regresion multivariado de factores asociados a terapia intensiva y mortalidad. Table 4. Multivariate Regression Analysis of Factors Associated with ICU Admission and Mortality.

Hemodynamic instability Thrombocytopenia Hypoalbuminemia qSOFA ≥ 2 Huang 3 Scale Huang 4 Scale Early nephrectomy P value 0.005 NS 0.029 0.003 NS NS 0.002 Admission Mortality to ICU+ OR IC 95% 3.4 1.20 - 8.026 NS NS 1.584 1.026 - 4.476 4.95 2.178-9-915 NS NS NS NS 3.45 1.120 - 9.501 P value NS OR NS NS NS NS NS NS NS NS NS NS 0.006 2.667 0.001 2.994 IC 95% NS NS NS NS NS 1.971 - 7.55 1.973 - 5.512 †Variables with OR <1 were excluded, including Huang 1 scale and conservative management; ICU: Intensive Care Unit Figura 1. Algoritmo terapéutico para PE utilizado en nuestra institución CAPITULO 10 I. REFERENCIAS 1. Michaeli J, Mogle P, Perlberg S, Heiman S, Caine M. Emphysematous pyelonephritis. J Urol. 1984;131(2):203-8. 2. Pontin AR, Barnes RD, Joffe J, Kahn D. Emphysematous pyelonephritis in diabetic patients. Br J Urol. 1995;75(1):71-4. 3. Ubee SS, McGlynn L, Fordham M. Emphysematous pyelonephritis. BJU Int. 2011;107(9):1474-8. 4. Kumar A, Turney JH, Brownjohn AM, McMahon MJ. Unusual bacterial infections of the urinary tract in diabetic patients—rare but frequently lethal. Nephrol Dial Transpl. 2001;16(5):1062-5. 5. Huang JJ, Tseng CC. Emphysematous pyelonephritis: clinicoradiological classification, management, prognosis, and pathogenesis. Arch Intern Med. 2000;160(6):797-805. 6. Falagas ME, Alexiou VG, Giannopoulou KP, et al. Risk factors for mortality in patients with emphysematous pyelonephritis: a metaanalysis. J Urol. 2007;178: 880-885. 7. Huang JJ, Chen DeKW, Ruann MK. Mixed acid fermentation of glucose as a mechanism of emphysematous urinary tract infection. J Urol. 1991;146:148-151. 8. Tseng CC, Wu JJ, Wang MC, Hor LI, Ko YH, Huang JJ. Host and bacterial virulence factors predisposing to emphysematous pyelonephritis. Am J Kidney Dis. 2005;46(3):432-9. 9. Robles-Torres J, I., Ocaña-Munguía M.A., Madero-Morales P.A., Ruiz-Galindo E., Garza-González E., Gómez-Guerra L. Antimicrobial resistance and extended spectrum beta-lactamases in urinary tract infections: A serious problem in Northern Mexico. Rev. Mex. Urol. 2020;80(2):pp 1-12 10. Olvera-Posada D, Armengod-Fischer G, Vázquez-Lavista LG, Maldonado-Ávila M, Rosas-Nava E, Manzanilla-García H, Castillejos-Molina RA, Méndez-Probst CE, Sotomayor M, Feria-Bernal G, Rodríguez-Covarrubias F. Emphysematous pyelonephritis: multicenter clinical and therapeutic experience in Mexico. Urology. 2014;83(6):1280-4. 11. Aswathaman K, Gopalakrishnan G, Gnanaraj L, et al. Emphysematous pyelonephritis: outcome of conservative management. Urology. 2008;71:1007-1009. 12. Somani, B. K. et al. Is percutaneous drainage the new gold standard in the management of emphysematous pyelonephritis? Evidence from a systematic review. J. Urol. 179, 1844–1849 (2008). 13. Lu YC, Hong JH, Chiang BJ, Pong YH, Hsueh PR, Huang CY, Pu YS. Recommended initial antimicrobial therapy for emphysematous pyelonephritis: 51 cases and 14-year- experience of a tertiary referral center. Medicine. 2016;95(21). 14. Sokhal AK, Kumar M, Purkait B, Jhanwar A, Singh K, Bansal A, Sankhwar S.

Emphysematous pyelonephritis: changing trend of clinical spectrum, pathogenesis, management and outcome. Turk J Urol. 2017;43(2):202 15. Kurazono H, Yamamoto S, Nakano M, Nair GB, Terai A, Chaicumpa W, Hayashi H. Characterization of a putative virulence island in the chromosome of uropathogenic Escherichia coli possessing a gene encoding a uropathogenic-specific protein. Microb Pathog. 2000;28(3):183- 9. 16. Parret AH, De Mot R: Escherichia coli's uropathogenic-specific protein: A bacteriocin promoting infectivity? Microbiology 148:1604-1605, 2002 17. Tseng CC, Huang JJ, Ko WC, Yan JJ, Wu JJ: Decreased predominance of papG class II allele in Escherichia coli strains isolated from adults with acute pyelonephritis and urinary tract abnormalities. J Urol 166:1643-1646, 2001 18. Kapoor R, Muruganandham K, Gulia AK, Singla M, Agrawal S, Mandhani A, Ansari MS, Srivastava A. Predictive factors for mortality and need for nephrectomy in patients with emphysematous pyelonephritis. BJU Int. 2010;105(7):986- 9. 19. Olvera-Posada D, García-Mora A, Culebro-García C, Castillejos-Molina R, Sotomayor M, Feria-Bernal G, Rodríguez-Covarrubias F. Prognostic factors in emphysematous pyelonephritis. Actas Urol Esp. 2013;37(4):228-32. 20. K Kuzgunbay B, Turunc T, Tokmak N, Turunc T, Dirim A, Aygun C, Ozkardes H. Tailored treatment approach for emphysematous pyelonephritis. Urol Int. 2011;86: 444-447. ii CAPITULO XI 11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO Dr. Adrián Mauricio Martínez Fernández Nacido el 22 de febrero de 1989, Monterrey, Nuevo León, México. Edad 31 años POSICION ACTUAL Residente de 5to año de Urología en el Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" Universidad Autónoma de Nuevo León. (marzo 2016 - presente). Monterrey, Nuevo León, México. EDUCACIÓN Médico Cirujano y Partero Universidad de Monterrey (2007-2014) Monterrey, Nuevo Leon, Mexico. SERVICIO SOCIAL "Secretaria de Salud de Nuevo León". Coordinando el programa de "Tamiz Cardíaco Neonatal". 01 Febrero 2014 – 31 Enero 2015 Monterrey, Nuevo Leon, Mexico. ESTUDIOS DE POSGRADO 2016 – 2017: Residente de Cirugía General, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" Universidad Autónoma de Nuevo León. Monterrey, Nuevo Leon, Mexico. 2017 – Presente: Residente de Urología, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" Universidad Autónoma de Nuevo León. Monterrey, Nuevo Leon, Mexico. CURSOS; CONGRESOS Y ACREDITACIONES 2014 Coordinator of "1er Foro Mundial de la Red Nacional Para la Prevención de Discapacidades" (RENAPRED) iii Monterrey, NL. Mx. 2016 – Presente: Advance Trauma Life Support (ATLS) Certified by American College of Surgeons. Monterrey, NL. Mx. 2017 Congreso Nacional de Urología, SMU (Sociedad Mexicana de Urología) Acapulco, Guerrero, Mx. - Reporte de caso: Catéter Doble J 12 años de evolución: presentación de caso - Curso de piso uirúrg, por Dr. Erving Kokjancic and Dr. Palma 2019 Curso de Habilidades Endourológicas Certified by Endourological Society Monterrey, NL. Mx 2019 Congreso Nacional de Urología, CMU (Colegio Mexicano de Urología). Monterrey, NL. Mx - Presentación de Video: "Clitoromegala; tratamiento uirúrgico y resultado a corto plazo." 2019 American Urological Association's Annual Meeting, Chicago, IL. 2020 Congreso Nacional de Urología (SMU) Virtual PUBLICACIONES 1. Epidemiology and outcomes for civilian peripheral vascular injury in penetrating trauma during a decade. ANGIOLOGIA, 69(4), 229-233. Reyna-Sepulveda, F., Hernandez-Guedea, M., Rodríguez-García, J., Martínez-Fernandez, A., Rodríguez-Briseño, J., & Muñoz-Maldonado, G. (2017). 2. ACTIVIDADES EXTRACURRICULARES 2019 Comisionado de Salud en el Consejo de Residentes del Hospital Universitario "Dr. Jose E. Gonzalez" iv 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



“Perfil Microbiológico y presencia de agentes productores de beta-lactamasa de espectro extendido como predictores pronósticos en pacientes con pielonefritis enfisematosa: Experiencia en 5 años”

Por

Dr. Adrián Mauricio Martínez Fernández


**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN UROLOGÍA**


MARZO, 2021

“Perfil Microbiológico y presencia de agentes productores de beta-lactamasa de espectro extendido como predictores pronósticos en pacientes con pielonefritis enfisematosa: Experiencia en 5 años”


Aprobación de la tesis:


Dr. Lauro Salvador Gomez Guerra
Director de la tesis


Dr. Rodolfo Jaime Dávila
Coordinador de Enseñanza


Dr. Lauro Salvador Gómez Guerra
Coordinador de Investigación


Dr. Adrian Gutiérrez González
Profesor Titular del Programa


Dr. Med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

Este proyecto va dedicado especialmente a mi familia, mi padre Jorge A. Martínez Ríos, mi madre Olga Leticia Fernández Espinosa y mis hermanos Jorge y Marcela, quienes me han brindado apoyo incondicional durante este largo proceso de formación como médico y como cirujano urólogo.

A mi esposa Mónica Martínez Campos, quien ha sido mi principal motivación para salir adelante en este difícil camino, en el cual siempre ha estado a mi lado en todo momento.

Gracias a cada uno de mis maestros y compañeros residentes por haberme brindado de su tiempo, compartido conocimientos y experiencias en la práctica clínica del día a día.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESÚMEN	8
Capítulo II	
2. MARCO TEÓRICO	9
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS	11
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS	12
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS	12
Capítulo VI	
6. RESULTADOS	15
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN	16
Capítulo VIII	
8. CONCLUSIÓN	19

Capítulo IX

9. ANEXOS 20

 9.1 Tablas 20-23

Capítulo X

10. BIBLIOGRAFÍA 24

Capítulo XI

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO 26

INDICE DE TABLAS

Tabla Página

1. Características demográficas, clínicas, características bioquímicas, tratamiento y resultado clínico de la población de estudio.....	20
2. Factores asociados con Ingreso a Terapia Intensiva con diagnóstico de PE.....	21
3. Factores asociados a mortalidad en pacientes con PE.....	22
4. Análisis de regresión multivariado de factores asociados a terapia intensiva y mortalidad.....	23
5. Figura 1 Algoritmo terapéutico para PE utilizado en nuestra institución.....	23

LISTA DE ABREVIATURAS

PE: Pielonefritis enfisematosa

BLEE: Beta-Lactamasa Espectro Extendido

CAPITULO I

1. RESUMEN

Objetivo: Describir las características microbiológicas en la pielonefritis enfisematosa (PE), demostrar la frecuencia de bacterias beta-lactamasa de espectro extendido (BLEE) y determinar si ese tipo de característica bacteriana esta asociada al pronostico del paciente con PE.

Material y métodos: Llevamos a cabo un estudio retrospectivo en pacientes con diagnostico de PE en un hospital de tercer nivel de atención en el noreste de México durante el periodo del 2011 al 2016. Las variantes clínicas fueron analizadas para determinar asociaciones de presencia de agentes BLEE con el pronostico de la enfermedad. El análisis estadístico fue realizado usando el SPSS versión 20.0 y la diferencia significativa es con una $p < 0.05$.

Resultados: con un total de 63 pacientes que se incluyeron en el estudio, 55 (87.3%) fueron mujeres, con una edad media de 55.2 ± 12.2 años. El manejo conservador fue indicado en 24 pacientes (38.1%), 27 (42.9%) se coloco un catéter ureteral, 8 (12.7%) se realizo un drenaje abierto o percutáneo y 10 (15.8%) se realizo una nefrectomía temprana y 6 (9.5%) una nefrectomía tardía. Ocho de los pacientes recibieron mas de un tratamiento por ser refractarios al tratamiento inicial. Se reporto una mortalidad de 13 casos (20.6%), 23 casos (36.5%) requirieron de manejo en terapia intensiva. El microorganismo mas encontrado fue *E. coli* ($n=34$, 53.9%). Agentes microbianos BLEE fueron encontrados en 31.7% de la población. No se encontró una diferencia significativa en cuanto de presencia de BLEE y la admisión a terapia intensiva o un aumento de la mortalidad.

Conclusiones: A nuestro conocimiento, este es el primer estudio que evalúa microorganismos como factor pronostico en PE. Se describieron los factores de mal pronostico en pacientes con PE. Los factores microbiológicos, especialmente agentes BLEE, no se encuentra suficiente evidencia para determinar que influya en el pronostico de PE.

CAPITULO II

2. MARCO TEÓRICO

Introduccion

La pielonefritis enfisematosa (PE) se define como una infección aguda, necrotizante y severa del parénquima renal y los tejidos que lo rodean, caracterizado por la presencia de gas en el parénquima, sistema colector y tejido perinéfrico y paranéfrico. (1-4) Se asocia a una elevada tasa de mortalidad, la cual oscila entre 15-75%. (5) Se han descrito factores asociados a la aparición de PE, siendo el más fuertemente implicado la diabetes mellitus. (6)

Se han propuesto cuatro principales factores involucrados en la patogénesis de la enfermedad: infección por bacterias formadoras de gas, niveles elevados de glucosa de forma crónica, alteración en la perfusión de los tejidos periféricos y defectos en la respuesta inmune. (7)

Se han descrito diversos factores de riesgo para mayor mortalidad en estos pacientes. La clasificación propuesta por Huang J et al demostró que la mortalidad por PE se incrementaba conforme se extendía la enfermedad evidenciado por medio de estudios tomográficos. Además, demostraron que la presencia de trombocitopenia, lesión renal aguda, alteración del estado de conciencia y el estado de choque eran factores de peor pronóstico y alta mortalidad. (5)

A pesar del mal pronóstico que estos pacientes manejan, no existe un consenso global para el manejo terapéutico de ellos. Años previos se recomendaba la nefrectomía temprana, sin embargo, no encontraban diferencia significativa contra el tratamiento conservador.

La llegada de la tomografía y procedimientos de mínima invasión han demostrado una baja en la mortalidad de pacientes con esta enfermedad.

Actualmente el manejo de la pielonefritis enfisematosa incluye un antibiótico de amplio espectro, reanimación con líquidos y derivación del riñón via percutánea o endourológica. Existe una evidencia muy limitada para justificar la nefrectomía temprana o tardía.

Antecedentes

Tseng y cols. Estudiaron los factores de virulencia de E. Coli asociado con pielonefritis enfisematosa y mostraron un gen con una proteína uropatogena específica (bacteriocin gene) asociado a esta enfermedad, encontrándolo en un 93% de los pacientes con PE, comparado a un 24% en pacientes sanos. (8)

Pacientes diabéticos con mal control glicémico y uropatía obstructiva, sin adecuada circulación renal son uno de los principales factores para la formación de gas. (8, 17).

Lu YC y cols en su estudio demostraron que la resistencia a cefalosporinas de tercera generación, infecciones polimicrobianas y el uso de antibioticoterapia previa eran factores de riesgo en su población. Adicional a esto determinaron que cuando eran resistentes a cefalosporinas de tercera generación aumentaba la frecuencia de coagulación intravascular diseminada y el requerimiento de hemodiálisis. (13)

Recientemente Jain A. y cols propuso una tabla de pronóstico en base al número de factores de riesgo que incluyen edad, comorbilidades, leucocitosis, IMC, parámetros metabólicos y resistencia bacteriana, dividió en 3 grupos de riesgo de acuerdo a la cantidad de factores de riesgo asociados que tenían en bueno, intermedio y mal pronóstico. El sistema de clasificación propuesto representó una gran herramienta para el triage de los pacientes y priorizar los manejos agresivos en ellos.

Definición del problema

El surgimiento de uropatógenos resistentes a los tratamientos descritos es un problema serio en los sistemas de salud. En los últimos años, se ha visto un incremento en los agentes productores de beta-lactamasa de espectro extendido (BLEE) en infecciones de vías urinarias. La producción de BLEE confiere a las bacterias resistencia a las penicilinas, cefalosporinas y aztreonam, limitando considerablemente las opciones terapéuticas para estas infecciones. (9) Previas investigaciones se han enfocado en determinar factores pronósticos en PE, sin considerar el factor microbiológico como un predictor de respuesta clínica. Hasta el

momento, la prevalencia de agentes productores de BLEE y su implicación clínica en PE no ha sido descrita.

Justificación

Nuestro trabajo representa el primer estudio que evalúa los agentes microbianos productores de BLEE en pacientes con PE. Además, representa la cohorte más extensa publicada en nuestro país. En México, la serie más grande previamente reportada fue de 62 casos por Olvera D y cols, un estudio multicéntrico en tres hospitales de tercer nivel de atención. Determinaron que la falla renal y la necesidad de nefrectomía eran factores de riesgo para mortalidad. El agente causal más frecuente aislado fue *Escherichia coli* con un 62.7%, semejante a lo reportado en nuestro estudio. No se evaluó el perfil de resistencia antibiótica, ni se determinó la presencia de agentes BLEE en la población. (10)

En nuestra región encontramos muchos pacientes con infecciones urinarias formadoras de gas, la gran mayoría de ellos llegan en muy malas condiciones a nuestra institución.

El presente trabajo pretende describir el perfil microbiológico, demostrar la frecuencia de agentes BLEE y determinar si dichos agentes presenta una relación con el pronóstico de pacientes con PE.

CAPITULO III

3. HIPÓTESIS

Hi: El perfil microbiológico y presencia de agentes productores de beta-lactamasas de espectro extendido es util como predictores pronósticos en pacientes con pielonefritis enfisematosa

Ho: El perfil microbiológico y presencia de agentes productores de beta-lactamasas de espectro extendido no es útil como predictores pronósticos en pacientes con pielonefritis enfisematosa

CAPITULO IV

4. OBJETIVOS

Objetivo general

Describir el perfil microbiológico, demostrar la frecuencia de agentes BLEE y determinar si presentan relación con el pronóstico en PE, en un hospital de referencia en el noreste de México

Objetivos específicos

Describir los agentes microbiológicos y la frecuencia de agentes BLEE en PE.

Determinar el patrón de resistencia a antibióticos en PE.

Determinar asociación de agentes BLEE con la presentación clínica, bioquímica, radiológica y pronóstico de pacientes con PE.

CAPITULO V

5. MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevará a cabo un estudio retrospectivo observacional en pacientes con diagnóstico de PE en un hospital de tercer nivel en el noreste de México, en el periodo de 2011 a 2016. No se llevará a cabo ninguna intervención experimental en los pacientes reclutados. Se incluirán pacientes con diagnóstico de PE, además de signos y síntomas de infección del tracto urinario superior y datos de respuesta inflamatoria sistémica. No se incluirán datos personales de los pacientes tales como nombre, dirección o registro médico.

Se analizarán características sociodemográficas como edad, sexo y comorbilidades. Se revisará la presentación clínica y los parámetros de laboratorio al momento de ingresar a urgencias, incluyendo biometría hemática, urianálisis, electrolitos séricos y química sanguínea. Se establecerá como leucocitosis un valor $>10,500/\mu\text{L}$, trombocitopenia $<150,000/\mu\text{L}$, falla renal a la presencia de creatinina $>1.5\text{mg/dL}$ e hipoalbuminemia $<3.5\text{g/dL}$. El desenlace clínico se verá dividido en aquellos pacientes sobrevivientes sin ingreso a la unidad de terapia intensiva (UTI), los que ingresaron a la UTI y mortalidad durante internamiento. Los criterios para ingreso a la UTI fueron pacientes que requirieron soporte ventilatorio avanzado, medidas de soporte de ≥ 2 órganos o pacientes con que requirieron soporte por falla reversible aguda de un órgano. Se utilizará la clasificación clinicoradiológica de Huang (5) en base a los hallazgos tomográficos: tipo 1: gas en el sistema colector solamente; tipo 2: gas en el parénquima renal sin extensión al espacio extrarrenal; tipo 3: extensión de gas o absceso al espacio perirrenal o pararrenal; y tipo 4: PE bilateral o riñón solitario con PE. El manejo terapéutico se dividió en manejo conservador (terapia antibiótica, reanimación con líquidos, control metabólico), derivación urinaria con catéter doble J, drenaje percutáneo o abierto, nefrectomía temprana y nefrectomía diferida. El drenaje percutáneo con colocación de catéter fue realizado por el departamento de radiología intervencionista. La nefrectomía diferida se implementó en aquellos casos en que el tratamiento conservador, drenaje o derivación urinaria no fueron efectivos para el control del foco infeccioso, con empeoramiento de condición clínica y bioquímica. Se van a excluir los casos con registros médicos insuficientes y ausencia de PE en tomografía computada.

Los cultivos de orina serán analizados. La identificación microbiológica se realizará por método fenotípico y sistema bioquímico, siguiendo las pautas de la Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (10). Se va a determinar el perfil de fármaco-resistencia por medio del método de microdilución en placa. Se incluirán el perfil de antibióticos: levofloxacino, ciprofloxacino, nitrofurantoína, cefuroxima, ceftriaxona, ceftibuteno, amikacina, gentamicina, ampicilina, amoxicilina/clavulanato, trimetoprim/sulfametoxazol (TMP/SMX), colistina, fosfomicina y meropenem. La

producción de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) se va a realizar con la prueba de sensibilidad de doble disco.

Se reportaron en la base de datos del nuestro hospital en el periodo 2011-2016 un total de 85 casos con diagnóstico de PE. Se calculo el tamaño de muestra en base a nuestra incidencia calculado con un intervalo de confianza del 85% dando una N de 61 casos.

Se analizaran las variables para determinar asociación con la presencia de agentes productores de BLEE. El análisis estadístico será realizado en el paquete estadístico SPSS versión 20.0. Las variables categóricas serán analizadas utilizando la prueba X² y las variables numéricas con la prueba T de student. La significancia estadística fue determinada con $p < 0.05$.

INCLUSION	EXCLUSION
Pielonefritis enfisematosa por TAC	Pacientes asintomáticos con TAC sospechoso
Respuesta Inflamatoria Sistémica	Ausencia de TAC
Cuadro de Infección Tracto Urinario	Expediente clínico incompleto
Expediente clínico completo	Manipulación endourológica reciente
Resultado de urocultivo al internamiento	Ausencia de urocultivos

Otras variables a estudiar

Sociodemográficas	Edad, género
Comorbilidades	DM2, HTA, ERC, Hidronefrosis, Urolitiasis, antibiótico previo
Cuadro Clínico	Dolor en flanco, fiebre, inestabilidad hemodinámica
Bioquímica	Leucocitosis, trombocitopenia, creatinina, hipoalbuminemia

CAPITULO VI

6. RESULTADOS

Se incluyeron 63 pacientes, con un total de 55 (87.3%) mujeres, y edad media de 55.5 ± 12.2 años.

Las características de la población de estudio se muestran en la **Tabla 1**. La presencia de dolor en flanco fue el síntoma más frecuente reportado (79.3%), seguido de inestabilidad hemodinámica (38.1%). La alteración bioquímica más frecuente fue leucocitosis (n=41, 65%). Diabetes mellitus (88.9%) e hipertensión arterial (47.6%) fueron las comorbilidades más comunes. La escala Huang tipo 1 se reportó en 34 casos (54%), seguido de la tipo 4 (n=12, 19%), la tipo 3A y B en 9 casos (14.3%) y menos frecuente la tipo 2 (n=8, 12.7%). En 24 pacientes (38.1%) se indicó manejo conservador, 27 (42.9%) colocación de catéter ureteral, 8 (12.7%) drenaje abierto/percutáneo, 10 (15.8%) nefrectomía temprana y 6 (9.5%) nefrectomía diferida. La mortalidad reportada fue de 13 (20.6%), con 23 (36.5%) casos que requirieron ingreso a UTI. En los cultivos urinarios, el agente más frecuente reportado fue *Escherichia coli* (n=34, 53.9%), seguido de *Klebsiella* spp (n=9, 14.3%). Se encontró la producción de BLEE en el 31.7% de la población. La presencia de cultivos sin crecimiento bacteriano fue del 14.3%.

Los antibióticos que demostraron mayor resistencia (>50%) fueron levofloxacino, ciprofloxacino, cefuroxima, cefotaxima, ceftriaxona, gentamicina, ampicilina, amoxicilina con clavulanato y TMP/SMX. Colistina, fosfomicina y meropenem fueron los antibióticos con mayor susceptibilidad (**Tabla 2**).

Dentro del análisis para determinar la asociación de agentes BLEE con las variables clínicas, se encontró que la presencia de estos agentes fue más frecuente en pacientes de edad avanzada ($p = 0.025$) y en pacientes con ausencia de leucocitosis ($>14,000 \mu\text{L}$, $p=0.024$). No se encontró asociación significativa de agentes BLEE

con ingreso a UTI, ni con aumento en la mortalidad. Estos microorganismos no tuvieron asociación con la extensión del gas en parénquima renal (**Tabla 3**).

CAPITULO VII

7. DISCUSIÓN

Nuestro trabajo representa el primer estudio que evalúa los agentes microbianos productores de BLEE en pacientes con PE. Además, representa la cohorte más extensa publicada en nuestro país. En México, la serie más grande previamente reportada fue de 62 casos por Olvera D et al, un estudio multicéntrico en tres hospitales de tercer nivel de atención. Determinaron que la falla renal y la necesidad de nefrectomía eran factores de riesgo para mortalidad. El agente causal más frecuente aislado fue *Escherichia coli* con un 62.7%, semejante a lo reportado en nuestro estudio. No se evaluó el perfil de resistencia antibiótica, ni se determinó la presencia de agentes BLEE en la población. (10)

Al igual que lo descrito en la literatura, la PE fue más frecuente en mujeres. La comorbilidad más frecuente asociada fue la diabetes mellitus, descrita hasta en un 69-85%. (2,11,12) La mortalidad en nuestra población fue del 20.3%, semejante a lo descrito en la literatura estimándose entre un 11-42%. (6) Al igual que las demás infecciones del tracto genitourinario, *Escherichia coli* es el agente más frecuente reportado en PE. (10,13,14) Se ha postulado que la fermentación ácida mixta de glucosa por Enterobacteriaceae (como *E. coli*, *K. pneumoniae* y *Proteus spp*) bajo condiciones anaeróbicas, son la principal ruta de formación de gas en PE. (7,8) Tseng CC et al estudió los factores de virulencia de *E. coli* asociados a la formación de PE y demostró que el gen determinante para la proteína uropatogénica específica (*usp*, un gen de bacteriocina) estaba asociado con la enfermedad, encontrándose en un 93% de pacientes con PE, comparado con el 24% de pacientes sanos. (15) Las bacteriocinas son proteínas producidas por bacterias huésped para destruir bacterias competidoras en su nicho ecológico, mejorando así su propia infectividad. (16) Se cree que la bacteriocina de las cepas de PE podrían

ayudar a eliminar la competencia bacterias que colonizan materiales pétreos o necróticos tejido. (8) La diabetes mellitus con mal control glicémico y una uropatía obstructiva con alteración de la circulación renal son los factores predisponentes del huésped más importantemente asociados a la formación de gas. (17)

Se han descrito diversos factores de riesgo para mayor mortalidad en estos pacientes. La clasificación propuesta por Huang J et al demostró que la mortalidad por PE se incrementaba conforme se extendía la enfermedad evidenciado por medio de estudios tomográficos. Además, demostraron que la presencia de trombocitopenia, lesión renal aguda, alteración del estado de conciencia y el estado de choque eran factores de peor pronóstico y alta mortalidad. (5) Kapoor R et al establecieron que la hiponatremia, la destrucción extensa del parénquima renal (gas en > 50%) y la nefrectomía temprana (<1 semana) se asociaron con tasas de mortalidad más altas. (18) Otros factores de riesgo descritos son disfunción multiorgánica, hiperglucemia y leucocitosis. (19) Lu YC et al en su estudio demostró que la resistencia a cefalosporinas de tercera generación, las infecciones polimicrobianas y el uso de antibióticoterapia previa eran factores de riesgo para mortalidad en esta población. Además, determinaron que la presencia de agentes resistentes a cefalosporinas de tercera generación presentaban una mayor frecuencia de coagulación intravascular diseminada y mayor requerimiento de hemodiálisis. Las tasas de resistencia antimicrobiana reportadas en este estudio fue la siguiente: ampicilina 79.1%, cefazolina 47.2%, gentamicina 22.7%, fluoroquinolonas 17%, cefalosporinas de segunda generación 15.9%, tercera generación 10.9% y cuarta generación 6.5%. (13) Este estudio representa la primer cohorte que describe el perfil microbiológico y la resistencia antibiótica en PE.

En un estudio previo realizado en nuestro centro se determinó que la tasa de agentes productores de BLEE en infecciones del tracto urinario era de 21.5%, comparado con el 31.7% del reportado en pacientes con PE en nuestro estudio. El perfil de resistencia antimicrobiana reportado en dicho estudio fue: AMC 77% comparado con el 81.4% obtenido en nuestro estudio; ceftriaxona 48% vs 59.2%;

gentamicina 37% vs 57.2%; ciprofloxacino 60% vs 66.6%; levofloxacino 56% vs 57.4%; amikacina 1% vs 31.4%; TMP/SMX 59% vs 88.8%; meropenem 3% vs 7.4%; colistina 4% vs 3.7%. (9) En la misma región geográfica, pareciera haber mayores tasas de resistencia en pacientes con PE, comparado con infecciones del tracto urinario no formadoras de gas.

Se han descrito múltiples algoritmos diagnósticos que estipulan que el uso de antibióticos de amplio espectro y el drenaje percutáneo temprano representan medidas esenciales en el tratamiento de PE. (8,20) Sin embargo, muchos de estos estudios no evalúan los patrones de resistencia antimicrobiana. Lu YC et al proponen en base a su análisis microbiológico y tasas de resistencia, que estos pacientes deben ser tratados por lo menos con una cefalosporina de tercera generación, combinado o no amikacina. En aquellos pacientes con historia de hospitalización previa, uso de antibiótico en el último año y aquellos con requerimiento de hemodiálisis de urgencia, el uso de un carbapenémico empírico es la elección. Además, sugieren que el uso de gentamicina y fluoroquinolonas debe ser evitado por las altas tasas de resistencia reportadas en esta población. (13). Estas recomendaciones no parecen ser adecuadas para nuestra población, ya que se vio en un estudio previo que las tasas de resistencia a cefalosporinas de tercera generación son mayores (48%) (9) y en PE se incrementó hasta un 59.2%. En nuestra población, el uso empírico de carbapenémicos parece ser el tratamiento de elección en la mayoría de los casos, ajustándose al perfil de resistencia al contar con este resultado.

Para el conocimiento de los autores, este estudio es el primero en valorar la presencia de agentes BLEE como factor pronóstico en PE. Nuestro análisis no demostró mayor mortalidad o necesidad de ingreso a la UCI en pacientes con infección por agentes productores de BLEE. Se encontró que pacientes de edad avanzada y ausencia de leucocitosis presentaban con mayor frecuencia bacterias BLEE. La edad avanzada pudiera estar relacionada a mayor exposición a antibióticos a lo largo de la vida, siendo éste último un factor de riesgo para

presentar estos uropatógenos. (9) La ausencia de leucocitosis puede deberse al inicio de antibióticoterapia previo a su llegada a nuestra institución. Nuestro hospital es un centro de referencia regional que frecuentemente recibe pacientes con tratamiento previo para continuar su abordaje en nuestra institución, lo cual genera un sesgo en nuestros resultados.

Existen claras limitantes de nuestro estudio. Se trata de un análisis retrospectivo de una población pequeña en un solo centro. No se llevo a cabo un estudio clonal de las cepas obtenidas para determinar si dichas cepas son específicas de nuestra institución o área geográfica. Se requieren de estudios multicéntricos prospectivos con mayor numero de casos para establecer resultados que respalden los resultados de nuestro estudio.

CAPITULO VIII

8. CONCLUSIÓN

Se han descrito factores de riesgo para mal pronóstico en pacientes con PE. El factor microbiológico, específicamente aquellas bacterias productoras de BLEE, no parecen influenciar en el pronóstico de estos pacientes. Sin embargo, las mayores tasas de resistencia a los antimicrobianos en esta población debe ser considerada al momento de iniciar tratamiento antimicrobiano empírico.

CAPITULO XI

9. ANEXOS

Tabla 1. Características demográficas, clínicas, características bioquímicas, tratamiento y resultado clínico de la población de estudio.

Table 1. Sociodemographic, clinical, biochemical characteristics, treatment and clinical outcome of study population (n = 63).

	n mean (DE) or n (%)
Demographic	
Age	55.56 (12.2)
Women	55 (87.3)
Clinical Presentation	
Hemodynamic instability [†]	24 (38.1)
Fever (>38.3)	23 (36.5)
Flank pain	50 (79.3)
Biochemistry	
Leukocytosis (>10,500/ μ L)	41 (65)
Thrombocytopenia (<150,000/ μ L)	15 (23.8)
Renal failure (Serum creatinine >1.5mg/dL)	36 (57.1)
Hyponatremia (<135mmol/L)	25 (39.7)
Hypoalbuminemia (<3.5 g/dL)	34 (54)
Comorbidities	
Diabetes mellitus	56 (88.9)
High blood pressure	30 (47.6)
Chronic kidney disease	17 (27.4)
Hydronephrosis	23 (36.5)
Urolithiasis	21 (33.3)
Previous antibiotic	34 (54)
Huang Scale	
Type 1	34 (54)
Type 2	8 (12.7)
Type 3 (A,B)	9 (14.3)
Type 4	12 (19)
Therapeutic management	
Conservative	24 (38.1)
Ureteral Stent	27 (42.9)
Percutaneous or open drainage	8 (12.7)
Early nephrectomy	10 (15.8)
Delayed nephrectomy	6 (9.5)
Clinical outcome	
Mortality	13 (20.6)
Intensive Care Unit	23 (36.5)

[†]Systolic blood pressure <90mmHg

Tabla 2. Factores asociados con Ingreso a Terapia Intensiva con diagnostico de PE

Table 2. Factors associated with ICU admission in patients with emphysematous pyelonephritis (n = 63).

	No (n= 40)	ICU ICU (n= 23)	p Value	OR (IC 95%)
Demographic				
Age	57.05 (12.62)	52.96 (11.37)	0.577	N/A
Female	34 (61.8)	21(38.2)	0.109	0.096 (0.157-0.296)
Clinical data				
Hemodynamic instability †	11 (45.8)	13 (54.2)	0.022	3.427 (1.167-10.069)
Fever (>38.3)	11 (47.8)	12 (52.2)	0.051	2.876 (0.984-8.409)
Flank pain	33 (66.6)	17 (33.4)	0.578	1.412 (0.42-4.739)
Biochemistry				
White blood cells (µL)	15.01 (14.53)	13.97 (14.53)	0.241	N/A
Platelets (µL)	233.38 (96.79)	191.87 (105.23)	0.05	N/A
Serum creatinine (mg/dL)	2.56 (2.61)	2.72 (1.94)	0.375	N/A
Serum albumin (mg/dL)	2.78 (0.82)	2.47 (0.79)	0.01	N/A
Total bilirubin (mg/dL)	1.0 (0.95)	1.07 (0.93)	0.458	N/A
Serum sodium (mmol/L)	131.8 (6.05)	135.2 (4.56)	0.222	N/A
Comorbidities				
Diabetes mellitus	35 (63.6)	20 (36.4)	0.738	0.762 (0.155-3.753)
High blood pressure	20 (66.7)	10 (33.3)	0.553	0.731 (0.259-2.060)
Chronic kidney disease	9 (52.9)	8 (47.1)	0.318	1.778 (0.571-5.538)
Hydronephrosis	17 (73.9)	6 (26.1)	0.281	1.364 (0.435-4.273)
Urolithiasis	14 (66.7)	7 (33.3)	0.661	0.781 (0.259-2.354)
Previous antibiotic	21 (61.8)	13 (38.2)	0.838	1.114 (0.395-3.144)
Microbiology				
ESBL Agents	11 (55)	9 (45)	0.374	1.636 (0.550-4.866)
MDR Agents	0 (0)	4 (100)	7.25	0.328 (0.227-0.474)
qSOFA				
≥2 points	12 (42.9)	16 (57.1)	0.002	5.333 (1.747-16.28)
Huang Scale				
Type 1	28 (84.8)	15.2 (15.2)	<0.001	0.109 (0.032-0.367)
Type 2	5 (62.5)	3 (37.5)	0.98	2.020 (1.220-4.730)
Type 3 (A,B)	1 (11.1)	8 (88.9)	0.001	20.267 (2.33-176.2)
Type 4	5 (41.7)	7 (58.3)	0.09	2.975 (0.817-10.833)
Therapeutic Management				
Conservative	20 (87)	3 (13)	0.003	0.143 (0.036-0.55)
Ureteral Stent	18 (66.7)	9 (33.3)	0.59	0.75 (0.263-2.138)
Percutaneous or open drainage	3 (37.5)	5 (62.5)	0.111	3.333 (0.715-15.535)
Total nephrectomies	3 (18.8)	13 (81.3)	<0.001	15.6 (3.705-65.688)
Early nephrectomy	0 (0)	6 (100)	<0.001	140.8 (2.982-747)

†Systolic pressure <90mmHg; ICU= Intensive Care Unit; ESBL= Extended spectrum beta-lactamase; MDR= Multi-drug-resistant

Tabla 3. Factores asociados a mortalidad en pacientes con PE

Table 3. Factors associated to mortality in patients with emphysematous pyelonephritis (n = 63).

	Survivors (n= 50)	Mortality (n= 13)	p Value	OR (IC 95%)
Demographic				
Age	55.9 (12.7)	53.9 (10.2)	0.198)	N/A
Female	42 (76.3)	13(23.7)	0.123	1.310 (1.130-1.517)
Clinical data				
Hemodynamic instability †	18 (75)	6 (25)	0.502	1.524 (0.444-5.234)
Feber (>38.3)	16 (69.6)	7 (30.4)	0.145	2.479 (0.716-8.583)
Flank pain	40 (80)	8 (20)	0.164	2.5 (0.671-9.309)
Biochemistry				
White blood cells (µL)	15.5 (13.2)	11.1(6.4)	0.384	N/A
Platelets (µL)	216.6 (99.2)	224.1(112.2)	0.88	N/A
Serum creatinine (mg/dL)	2.64 (2.5)	2.53 (1.66)	0.43	N/A
Serum albumin (mg/dL)	2.7 (0.81)	2.4 (0.82)	0.491	N/A
Total bilirubin (mg/dL)	1.05 (1.02)	0.93 (0.51)	0.43	N/A
Serum sodium (mmol/L)	132.3 (5.9)	135.7 (4.4)	0.058	N/A
Comorbidities				
Diabetes mellitus	45 (81.8)	10 (18.2)	0.131	0.296 (0.057-1.537)
High blood pressure	23 (76.7)	7 (23.3)	0.658	1.319 (0.387-4.495)
Chronic kidney disease	11 (64.7)	6 (35.3)	0.089	2.961 (0.823-10.654)
Hydronephrosis	16 (69.5)	7 (30.5)	0.975	0.209 (0.0559-0.782)
Urolithiasis	17 (81)	4 (19)	0.79	0.837 (0.224-3.121)
Previous antibiotic	25 (73.5)	9 (26.5)	0.241	2.16 (0.586-7.959)
Microbiology				
ESBL Agents	14 (70)	6 (30)	0.228	2.143 (0.611-7.511)
MDR Agents	0 (0)	4 (100)	16.117	0.155 (0.85-0.283)
qSOFA				
≥2 points	20 (71.4)	8 (28.6)	0.164	2.4 (0.686-8.397)
Huang Scale				
Type 1	33 (100)	0 (0)	18.718	0.552 (0.397-0.766)
Type 2	6 (75)	2 (25)	0.09	1.303 (0.231-7.364)
Type 3 (A,B)	6 (66.7)	3 (33.3)	0.324	2.150 (0.458-10.1)
Type 4	4 (33.3)	8 (66.7)	<0.001	18.0 (3.958-81.862)

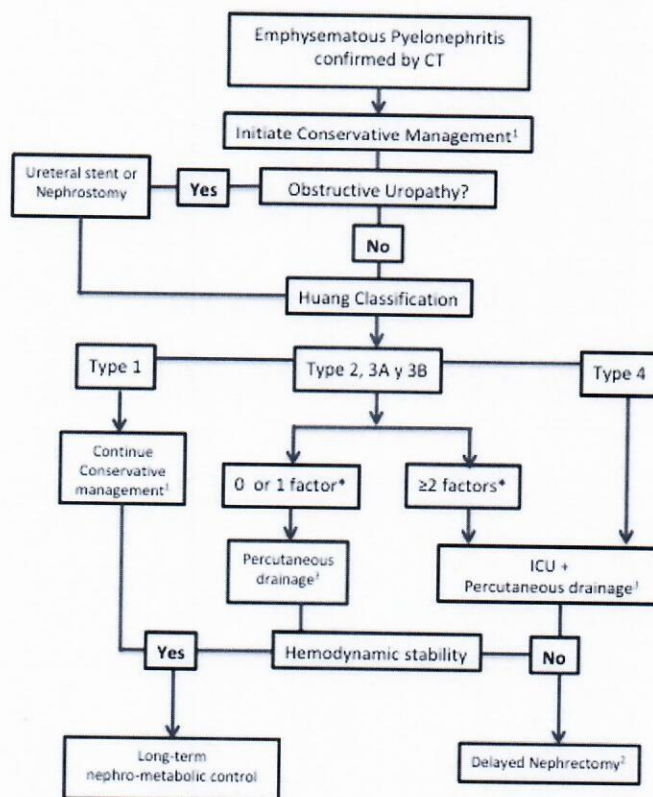
Tabla 4. Analisis de regresion multivariado de factores asociados a terapia intensiva y mortalidad.

Table 4. Multivariate Regression Analysis of Factors Associated with ICU Admission and Mortality.

	Admission to ICU [†]			Mortality		
	P value	OR	IC 95%	P value	OR	IC 95%
Hemodynamic instability	0.005	3.4	1.20 - 8.026	NS	NS	NS
Thrombocytopenia	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Hypoalbuminemia	0.029	1.584	1.026 - 4.476	NS	NS	NS
qSOFA ≥2	0.003	4.95	2.178-9-915	NS	NS	NS
Huang 3 Scale	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Huang 4 Scale	NS	NS	NS	0.006	2.667	1.971 - 7.55
Early nephrectomy	0.002	3.45	1.120 - 9.501	0.001	2.994	1.973 - 5.512

[†]Variables with OR <1 were excluded, including Huang 1 scale and conservative management; ICU: Intensive Care Unit

Figura 1. Algoritmo terapéutico para PE utilizado en nuestra institución



*Risk factors: Shock (systolic >90mmHg), altered consciousness, thrombocytopenia, renal failure, hypoalbuminemia; ¹Conservative management: Fluid intake, broad-spectrum antibiotics (Carbapenem ± vancomycin) ≥14 days, metabolic control; ²Delayed nephrectomy: Hemodynamic stability, biochemical improvement, antibiotic previously started; ³Drainage ± nephrostomy: Collecting system involvement, Obstructive uropathy, Pyonephrosis; CT: computed tomography.

CAPITULO 10

I. REFERENCIAS

1. Michaeli J, Mogle P, Perlberg S, Heiman S, Caine M. Emphysematous pyelonephritis. *J Urol.* 1984;131(2):203-8.
2. Pontin AR, Barnes RD, Joffe J, Kahn D. Emphysematous pyelonephritis in diabetic patients. *Br J Urol.* 1995;75(1):71-4.
3. Ubee SS, McGlynn L, Fordham M. Emphysematous pyelonephritis. *BJU Int.* 2011;107(9):1474-8.
4. Kumar A, Turney JH, Brownjohn AM, McMahon MJ. Unusual bacterial infections of the urinary tract in diabetic patients—rare but frequently lethal. *Nephrol Dial Transpl.* 2001;16(5):1062-5.
5. Huang JJ, Tseng CC. Emphysematous pyelonephritis: clinicoradiological classification, management, prognosis, and pathogenesis. *Arch Intern Med.* 2000;160(6):797-805.
6. Falagas ME, Alexiou VG, Giannopoulou KP, et al. Risk factors for mortality in patients with emphysematous pyelonephritis: a metaanalysis. *J Urol.* 2007;178:880-885.
7. Huang JJ, Chen DeKW, Ruann MK. Mixed acid fermentation of glucose as a mechanism of emphysematous urinary tract infection. *J Urol.* 1991;146:148-151.
8. Tseng CC, Wu JJ, Wang MC, Hor LI, Ko YH, Huang JJ. Host and bacterial virulence factors predisposing to emphysematous pyelonephritis. *Am J Kidney Dis.* 2005;46(3):432-9.
9. Robles-Torres J.I., Ocaña-Munguía M.A., Madero-Morales P.A., Ruiz-Galindo E., Garza-González E., Gómez-Guerra L. Antimicrobial resistance and extended spectrum beta- lactamases in urinary tract infections: A serious problem in Northern Mexico. *Rev. Mex. Urol.* 2020;80(2):pp 1-12
10. Olvera-Posada D, Armengod-Fischer G, Vázquez-Lavista LG, Maldonado-Ávila M, Rosas-Nava E, Manzanilla-García H, Castillejos-Molina RA, Méndez-Probst CE, Sotomayor M, Feria-Bernal G, Rodríguez-Covarrubias F. Emphysematous pyelonephritis: multicenter clinical and therapeutic experience in Mexico. *Urology.* 2014;83(6):1280-4.

11. Aswathaman K, Gopalakrishnan G, Gnanaraj L, et al. Emphysematous pyelonephritis: outcome of conservative management. *Urology*. 2008;71:1007-1009.
12. Somani, B. K. et al. Is percutaneous drainage the new gold standard in the management of emphysematous pyelonephritis? Evidence from a systematic review. *J. Urol*. 179, 1844–1849 (2008).
13. Lu YC, Hong JH, Chiang BJ, Pong YH, Hsueh PR, Huang CY, Pu YS. Recommended initial antimicrobial therapy for emphysematous pyelonephritis: 51 cases and 14-year-experience of a tertiary referral center. *Medicine*. 2016;95(21).
14. Sokhal AK, Kumar M, Purkait B, Jhanwar A, Singh K, Bansal A, Sankhwar S. Emphysematous pyelonephritis: changing trend of clinical spectrum, pathogenesis, management and outcome. *Turk J Urol*. 2017;43(2):202
15. Kurazono H, Yamamoto S, Nakano M, Nair GB, Terai A, Chaicumpa W, Hayashi H. Characterization of a putative virulence island in the chromosome of uropathogenic *Escherichia coli* possessing a gene encoding a uropathogenic-specific protein. *Microb Pathog*. 2000;28(3):183-9.
16. Parret AH, De Mot R: *Escherichia coli*'s uropathogenic-specific protein: A bacteriocin promoting infectivity? *Microbiology* 148:1604-1605, 2002
17. Tseng CC, Huang JJ, Ko WC, Yan JJ, Wu JJ: Decreased predominance of papG class II allele in *Escherichia coli* strains isolated from adults with acute pyelonephritis and urinary tract abnormalities. *J Urol* 166:1643-1646, 2001
18. Kapoor R, Muruganandham K, Gulia AK, Singla M, Agrawal S, Mandhani A, Ansari MS, Srivastava A. Predictive factors for mortality and need for nephrectomy in patients with emphysematous pyelonephritis. *BJU Int*. 2010;105(7):986-9.
19. Olvera-Posada D, García-Mora A, Culebro-García C, Castillejos-Molina R, Sotomayor M, Feria-Bernal G, Rodríguez-Covarrubias F. Prognostic factors in emphysematous pyelonephritis. *Actas Urol Esp*. 2013;37(4):228-32.
20. Kuzgunbay B, Turunc T, Tokmak N, Turunc T, Dirim A, Aygun C, Ozkardes H. Tailored treatment approach for emphysematous pyelonephritis. *Urol Int*. 2011;86: 444-447.

CAPITULO XI

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Dr. Adrián Mauricio Martínez Fernández

Nacido el 22 de febrero de 1989, Monterrey, Nuevo León, México.
Edad 31 años

POSICION ACTUAL

Residente de 5to año de Urología en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”

Universidad Autónoma de Nuevo León. (marzo 2016 - presente). Monterrey, Nuevo León, México.

EDUCACIÓN

Médico Cirujano y Partero

Universidad de Monterrey (2007-2014) Monterrey, Nuevo Leon, Mexico.

SERVICIO SOCIAL

“Secretaria de Salud de Nuevo León”. Coordinando el programa de “Tamiz Cardíaco Neonatal”.

01 Febrero 2014 – 31 Enero 2015 Monterrey, Nuevo Leon, Mexico.

ESTUDIOS DE POSGRADO

2016 – 2017: Residente de Cirugía General, Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”

Universidad Autónoma de Nuevo León. Monterrey, Nuevo Leon, Mexico.

2017 – Presente: Residente de Urología, Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”

Universidad Autónoma de Nuevo León. Monterrey, Nuevo Leon, Mexico.

CURSOS; CONGRESOS Y ACREDITACIONES

2014 Coordinator of “1er Foro Mundial de la Red Nacional Para la Prevención de Discapacidades” (RENAPRED)

Monterrey, NL. Mx.

2016 – Presente: Advance Trauma Life Support (ATLS) Certified by American College of Surgeons.

Monterrey, NL. Mx.

2017 Congreso Nacional de Urología, SMU (Sociedad Mexicana de Urología)
Acapulco, Guerrero, Mx.

- Reporte de caso: Catéter Doble J 12 años de evolución: presentación de caso
- Curso de piso 27uirúrg, por Dr. Erving Kokjancic and Dr. Palma

2019 Curso de Habilidades Endourológicas Certified by Endourological Society
Monterrey, NL. Mx

2019 Congreso Nacional de Urología, CMU (Colegio Mexicano de Urología)
Monterrey, NL. Mx

- Presentación de Video: “Clitoromegala; tratamiento 27uirúrgico y resultado a corto plazo.”

2019 American Urological Association’s Annual Meeting, Chicago, IL.

2020 Congreso Nacional de Urología (SMU)
Virtual

PUBLICACIONES

1. Epidemiology and outcomes for civilian peripheral vascular injury in penetrating trauma during a decade. ANGIOLOGIA, 69 (4), 229-233. Reyna-Sepulveda, F., Hernandez-Guedea, M., Rodríguez-García, J., Martínez-Fernández, A., Rodríguez-Briseño, J., & Muñoz-Maldonado, G. (2017).
2. What is the prognosis of emphysematous pyelonephritis associated with ESBL-producing microorganisms?. Asian Journal of Urology, Robles-Torres I., Arrambide-Herrera J., Ocaña-Munguía M., Martínez-Fernández, A., Romero-Mata R., Gomez-Guerra L. (2020).

ACTIVIDADES EXTRACURRICULARES

2019 Comisionado de Salud en el Consejo de Residentes del Hospital Universitario “Dr. Jose E. Gonzalez”