

UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

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

Lorena Torres Viana

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

2017

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

Lorena Torres Viana

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:
Especialista en Medicina Interna

Directora:

Doctora, Lilia Andrea Rojas Garzón

Codirectores:

Doctora MSc Sonia Isabel Cuervo Maldonado
Doctora Sandra Milena Sánchez
Doctor Julio César Gómez Rincón
Doctora Ligia Rosa Olivera Monroy
Doctor Ricardo Sánchez Pedraza
Doctora Alexandra Porras
Doctor Jesús Acosta
Enfermera Rocío del Socorro Jaimes Villamizar

Línea de Investigación:

Investigación en Infección y Cáncer

Grupo de Investigación:

GREICAH

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna

Bogotá, Colombia

2017

Para mis freakis.

Agradecimientos

A la Doctora Sonia Cuervo por su asesoría y apoyo permanente en este largo camino hacia la meta.

A todo el grupo de monitoría del Instituto Nacional de Cancerología, con quienes trabajé hombro a hombro, por su dedicación, esfuerzo y facilidad para la risa.

A mi familia y a Juli. Para ustedes no alcanzan las palabras.

Resumen

Introducción: El diagnóstico tardío del cáncer de cérvix favorece el desarrollo de complicaciones como la uropatía obstructiva. La nefrostomía se hace necesaria para resolver la disfunción renal, sin embargo, su indicación y beneficios siguen siendo controversiales.

Objetivo: Identificar la morbimortalidad asociada a la nefrostomía en pacientes con uropatía obstructiva por cáncer de cérvix en el Instituto Nacional de Cancerología durante los años 2012- 2016.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio de cohorte bidireccional para caracterizar la población, hacer seguimiento y establecer la mortalidad, morbilidad y factores asociados.

Resultados: Se incluyeron 100 mujeres con cáncer de cérvix y nefrostomía, el 50% se diagnosticaron en estadios IIIB y 42% de los casos presentó metástasis al momento del procedimiento. Se hospitalizó el 57% de las pacientes con un promedio de estancia de 20,71 días; 60% de las pacientes presentó algún tipo de complicación. La prevalencia de infección urinaria fue del 41% y la de mortalidad del 52%; la mediana de supervivencia general fue de 10,9 meses. La principal causa de fallecimiento fue progresión de la enfermedad. La hipoalbuminemia y la IVU mostraron ser posibles factores para mal pronóstico.

Conclusiones: La mortalidad de las pacientes sometidas a nefrostomías y las complicaciones asociadas al procedimiento disminuyeron con respecto al año 2005. De igual forma la prevalencia de infecciones urinarias asociada a dispositivo fue menor, sin embargo, hubo cambios en el perfil microbiológico.

Palabras clave: nefrostomía, infección urinaria asociada a dispositivo, cáncer de cérvix, mortalidad, morbilidad.

Abstract

Introduction: Late diagnosis of cervical cancer leads to complications like obstructive uropathy. Percutaneous nephrostomy is necessary to improve renal function, however, its benefits and indications are still controversial.

Objective: Identify nephrostomy-associated morbidity and mortality in patients with cervical cancer and obstructive uropathy in National Cancerology Institute between 2012 - 2016.

Materials and methods: We performed a bidirectional cohort study to characterize, follow and establish mortality, morbidity and associated factors.

Results: 100 women with cervical cancer and nephrostomy were included, 50% was diagnosed at IIIB stage and 42% had metastasis at the procedure. 57% was hospitalized with an average stay of 20,71 days, 60% had any complication. 41% had urinary tract infection and 52% of the population died; the survival was 10.9 months. The most common cause of death was cancer progression. Low blood albumin and urinary tract infections are related to poor prognosis.

Conclusions: Mortality in patients with nephrostomy and nephrostomy-associated complications have decreased since 2005. Device associated urinary tract infections also declined, nevertheless, there have been changes in microbiological profiles.

Keywords: nephrostomy, device associated urinary tract infection, cervical cancer, mortality, morbidity.

Contenido

	Pág.
Resumen	IX
Lista de figuras.....	XIII
Lista de tablas	XIV
Lista de Símbolos y abreviaturas.....	XV
Introducción	1
1. Cáncer de cuello uterino en Colombia y el mundo.....	3
1.1 Uropatía obstructiva maligna	7
2. Infección urinaria asociada a dispositivo.....	13
2.1 Definición.....	14
2.2 Prevención.....	16
2.3 Fisiopatología	17
2.4 Microbiología	18
2.4.1 Resistencia bacteriana.....	20
2.5 Tratamiento	29
3. Objetivos.....	31
3.1 Objetivo general.....	31
3.2 Objetivos específicos.....	31
4. Materiales y métodos	33
4.1 Diseño del estudio	33
4.2 Muestreo.....	34
4.3 Población a estudio	34
4.3.1 Criterios de inclusión	34
4.3.2 Criterios de exclusión	35
4.4 Variables.....	35
4.5 Recolección de la información	38
4.6 Análisis estadístico	40
4.6.1 Variables del estudio.....	40
4.7 Buenas prácticas clínicas	41
4.8 Consideraciones éticas.....	41
5. Resultados.....	43

6. Discusión y conclusiones	59
6.1 Discusión.....	59
6.2 Conclusiones.....	64
Bibliografía	67

Lista de figuras

	Pág.
Figura 5.1: Proceso de selección de pacientes -----	43
Figura 5.2: Clasificación de la IVU -----	49
Figura 5.3: Etiología de las IVU asociadas a dispositivo -----	50
Figura 5.4: Perfil de resistencia de enterobacterias del grupo 1 y 2 -----	51
Figura 5.5: Perfil de resistencia de enterobacterias del grupo 3 -----	51
Figura 5.6: Perfil de resistencia de bacilos Gram negativos no fermentadores -----	52
Figura 5.7: Perfil de resistencia de cocos Gram positivos -----	52
Figura 5.8: Función de supervivencia de Kaplan-Meier -----	53
Figura 5.9: Estimador de peligro -----	54

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 1.1: Estadificación del cáncer de cuello uterino -----	4
Tabla 4.1: Variables significativas -----	35
Tabla 5.1: Características demográficas de la población a estudio -----	44
Tabla 5.2: Odds ratio estimadas con modelo de regresión -----	57

Lista de Símbolos y abreviaturas

Abreviaturas

Abreviatura	Término
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AMC	Amoxicilina-clavulanato
AMK	Amikacina
AMP	Ampicilina
ARN	Ácido ribonucleico
ATM	Aztreonam
BLEE	Betalactamasa de espectro extendido
<i>C. freundii</i>	<i>Citrobacter freundii</i>
C1G	Cefalosporinas de primera generaci3n
CARB	Carbapenemicos
CAZ	Cetazidima
CDC	Centros para el control y la prevenci3n de enfermedades
CIP	Ciprofloxacina
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
COL	Colistina
ColS	Colaboradores
CRO	Ceftriaxona
CXM	Cefuroxima
DAP	Daptomicina
<i>E. casseliflavus</i>	<i>Enterococcus casseliflavus</i>
<i>E. cloacae</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>E. faecalis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>E. faecium</i>	<i>Enterococcus faecium</i>
<i>E. flavescens</i>	<i>Enterococcus flavescens</i>
<i>E. fallinarum</i>	<i>Enterococcus gallinarum</i>
ECOG	East Cooperative Oncology Group
EDTA	Ácido etilenediaminetetracético
FEP	Cefepime
FIGO	Federaci3n Internacional de Ginecología y Obstetricia
FOX	Cefoxitina
GEN	Gentamicina
GREBO	Grupo para el control de la resistencia bacteriana en Bogotá
<i>H. alvei</i>	<i>Hafnia alvei</i>
HLA	Antígeno leucocítico humano
IC	Intervalo de confianza
IMP	Imipenem
INC	Instituto Nacional de Cancerología

Abreviatura	Término
IRT	Betalactamasa resistente a inhibidores
IVU	Infección de vías urinarias
IVUACU	Infección de vías urinarias asociada a catéter urinario
<i>K. oxytoca</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>K. pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>M. morgani</i>	<i>Morganella morgani</i>
MEM	Meropenem
MIC	Concentración inhibitoria mínima
MLSb	Macrólidos, lincosamidas y estreptograminas del grupo B
NIT	Nitrofurantoína
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds ratio
OXA	Oxacilina
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>P. putida</i>	<i>Pseudomonas putida</i>
<i>P. rettgeri</i>	<i>Providencia rettgeri</i>
<i>P. stuartii</i>	<i>Providencia stuartii</i>
<i>P. mirabilis</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
<i>P. vulgaris</i>	<i>Proteus vulgaris</i>
PBP	Proteína fijadora de penicilina
PEN	Penicilina
PIP	Piperacilina
QUI	Quinolona
RG	Rango intercuartílico
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>S. liquefaciens</i>	<i>Serratia liquefaciens</i>
<i>S. maltophilia</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>S. marcescens</i>	<i>Serratina marcescens</i>
<i>S. pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>S. pyogenes</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>
SD	Desviación estándar
STR	Estreptogramina
TET	Tetraciclina
TIG	Tigeciclina
TMP	Trimetoprim-sulfametoxazol
UFC	Unidades formadoras de colonias
VAN	Vancomicina
VPH	Virus del papiloma humano

Introducción

El cáncer de cuello uterino es una enfermedad neoplásica prevenible, sin embargo, a pesar de los programas de detección temprana y la inclusión de programas de vacunación, sigue siendo una de las principales causas de muerte por cáncer entre las mujeres especialmente en los países en vías de desarrollo. En el año 2012 se diagnosticaron 528.000 casos nuevos de cáncer de cuello uterino en todo el mundo, de estos el 85% se produjo en los países menos desarrollados y cerca de 266.000 mujeres murieron por causa de esta neoplasia. Se considera que las principales causas de esta situación son la falta de prevención y de diagnóstico oportuno, el cáncer de cérvix se sigue diagnosticando en estadios avanzados cuando las posibilidades de tratamiento con fines curativos son limitadas (1).

En Colombia para el año 2012 el cáncer de cuello uterino ocupó el segundo lugar en frecuencia y aportó 10.4% de los casos de mortalidad por cáncer con un total de 1986 muertes, un valor que quintuplica la tasa mundial de 2.1%. Para el año 2013 se presentaron 483 casos de cáncer de cérvix representando 7.3% de la incidencia anual global, ocupando el tercer puesto en el ranking según localización primaria y generando 56 casos de mortalidad (2).

Se ha documentado que al momento del diagnóstico un número significativo de las pacientes se encuentran en estadios avanzados de la enfermedad, lo cual tiene grandes implicaciones por cuanto la presencia de complicaciones derivadas de la patología son más frecuentes, las opciones terapéuticas muy limitadas, tienen menores posibilidades de supervivencia y un mayor deterioro de la calidad de vida (2).

La información expuesta confirma que el cáncer de cérvix sigue siendo un problema de salud pública en Colombia y plantean el reto de fortalecer la adherencia a los programas de prevención y promoción con el fin de disminuir la incidencia y mortalidad, partiendo

desde luego de obtener un mayor conocimiento de la enfermedad, de su comportamiento, complicaciones e implicaciones.

Dentro de la carga mórbida asociada al estadio de la enfermedad se encuentra la uropatía obstructiva. Estudios nacionales (3) e internacionales (4,5) muestran que un porcentaje no despreciable de este grupo de pacientes presenta obstrucción uretral en algún momento de la enfermedad, haciendo necesaria la derivación de la vía urinaria para mejorar la función renal. No obstante, después de tantos años de uso, no hay claridad en el beneficio que esta técnica ofrece a las pacientes con cáncer de cuello uterino ni de las indicaciones precisas para su realización.

En el Instituto Nacional de Cancerología, hacia el año 2005, se realizó un estudio retrospectivo que mostró el impacto de esta intervención en pacientes con cáncer de cuello uterino y uropatía obstructiva en distintos estadios de la enfermedad. Esto permitió realizar recomendaciones locales para el uso de la nefrostomía. Luego de más de 12 años, persisten dudas en la aplicación de la técnica y de su utilidad en este grupo etario; por ello se hace necesario el seguimiento prospectivo de estas pacientes que permita caracterizarlas clínica y demográficamente y valorar ciertos desenlaces como son morbilidad y mortalidad.

1. Cáncer de cuello uterino en Colombia y el mundo

El cáncer de cérvix es una enfermedad neoplásica prevenible cuya prevalencia y mortalidad a nivel mundial han disminuido significativamente desde la implementación de estrategias de promoción y prevención, principalmente el test de Papanicolau (6), sin embargo esto no es del todo cierto en países en vías de desarrollo. La Organización Mundial de la Salud reporta que la mayoría de esas defunciones por cáncer de cérvix se presentan en los países en vía de desarrollo, entre ellos muchos países de África, Centro América y Suramérica (1). En Colombia a pesar de las múltiples campañas de detección temprana y la inclusión de los programas de vacunación, el cáncer de cérvix sigue siendo una de las principales causas de muerte por cáncer en las mujeres.

Se han estudiado diferentes agentes infecciosos como causa etiológica pero sólo algunos serotipos del virus del papiloma humano han cumplido con los criterios de causalidad definidos por Hill (7). La infección persistente o crónica por uno o más de los serotipos de alto riesgo del virus del papiloma humano (VPH) constituye una causa necesaria de las lesiones precancerosas y el posterior desarrollo de cáncer de cérvix, aunque no suficiente. Otros factores de riesgo identificados son el tabaquismo, las características hormonales, infecciones por ejemplo por *Chlamydia trachomatis*, los estados de inmunosupresión, el tipo de HLA, y la carga genética (8).

La infección por VPH es una infección de transmisión sexual frecuentemente adquirida al inicio de la vida sexualmente activa, sin embargo, en la mayoría de las mujeres y hombres se resuelve espontáneamente. Algunas de las mujeres con infección por VPH que no la auto-resuelven, pueden presentar lesiones pre-neoplásicas del cuello uterino que progresan a cáncer luego de un periodo pre-patogénico que se encuentra entre 10 a 20 años (9). La velocidad de progresión de la enfermedad es variable, se ha demostrado un

mayor riesgo de progresión a cáncer en pacientes con hallazgos citológicos de displasia moderada y severa que en aquellas con displasia leve.

Un eslabón fundamental en cualquier enfermedad neoplásica es determinar el estadio de la enfermedad con el fin de definir las opciones de tratamiento como son la cirugía, la quimioterapia, la radioterapia o sus combinaciones. La etapa del cáncer de cérvix se establece clínicamente basándose en los hallazgos histológicos, los estudios de extensión y los hallazgos quirúrgicos. La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), clasifica la patología dependiendo del tamaño del tumor y el compromiso regional o a distancia del mismo, como se muestra en la tabla 1 (10).

Tabla 1.1: Estadificación del cáncer de cuello uterino. Adaptado de Sadalla JC, et al (10)

Estadio			Descripción		
0			Carcinoma in situ		
I	IA	IA1	Invasión del estroma ≤ 3 mm en profundidad y ≤ 7 mm en espesor	Cáncer invasivo visible sólo microscópicamente.	Carcinoma confinado al cérvix
		IA2	Invasión del estroma > 3 mm en profundidad y ≤ 7 mm en espesor		
	IB	IB1	Tumor ≤ 4 cm	Lesiones clínicas confinadas al cérvix o lesiones preclínicas mayores a IA	
		IB2	Tumor > 4 cm		
II	IIA	IIA1	Tumor ≤ 4 cm	Compromiso de los 2/3 proximales de la vagina	
		IIA2	Tumor > 4 cm		
	IIB	Compromiso parametrial			
III	IIIA		Compromiso de 1/3 distal de la vagina, pero sin extensión a la pared pélvica		
	IIIB		Extensión a pared pélvica, hidronefrosis o falla renal		
IV	IVA		Diseminación a vejiga o recto		
	IVB		Diseminación a órganos distantes		

Según el estadio de la enfermedad el pronóstico cambia, así como el tratamiento, siendo menos favorable en estadios avanzados de la enfermedad donde las opciones de tratamiento son limitadas.

La supervivencia depende de factores como el tipo de virus, el subtipo histológico, el estadio clínico al momento del diagnóstico, la extensión y profundidad del compromiso tumoral y la edad. Las pacientes con infección por el VPH serotipo 18 tienen un peor pronóstico debido a un mayor compromiso linfático, según el tipo histológico la supervivencia es menor en pacientes con carcinomas indiferenciados y de células pequeñas, y la mortalidad aumenta después de los 35 años (8). Afsen encontró que la supervivencia a 5 años es del 76% en estadio I, 46% para el estadio II, 19% en estadio III y 0% en estadio IV (11).

Se conocen muchos factores determinantes para el pronóstico de las pacientes; sin embargo el avance en el conocimiento de la biología molecular y la complejidad del genoma humano ha permitido establecer un pronóstico preciso para cada paciente, e incluso los últimos estudios han llevado a poder establecer un tratamiento racional personalizado con miras a mejorar el pronóstico general de estas mujeres (12).

Según la OMS, en el año 2012 528.000 mujeres fueron diagnosticadas con cáncer de cérvix a nivel mundial y 266.000 mujeres murieron por dicha causa, con un franco predominio de casos y muertes en países en vía de desarrollo (1). En Colombia, para el mismo año, se documentó una incidencia de cáncer de 160.6 eventos por 100.000 habitantes, lo que equivale a 71.442 casos de los cuales 34.400 fueron hombres y 37.000 mujeres (13).

El cáncer de cuello uterino ocupa el segundo lugar en frecuencia entre mujeres colombianas, similar a lo que ocurre en el resto del mundo donde ocupa el tercero; sin embargo, aporta 10.4% de la mortalidad por cáncer con 1986 casos, un valor que quintuplica la tasa mundial de 2.1%. Al evaluar la frecuencia de cáncer sin realizar subgrupos por género, el cáncer de cérvix sigue siendo el tercero con una prevalencia de 8.8%, mientras que a nivel mundial es quinto con 4.8% (13).

De acuerdo con el Instituto Nacional de Cancerología (INC) (2), para el año 2013 se presentaron 6627 casos nuevos de cáncer, 2771 en hombres y 3856 en mujeres; de estos, 483 fueron a nivel del cuello del útero representando 7.3% de la incidencia anual global;

272 casos son autóctonos de la ciudad de Bogotá. Estas diferencias estadísticas reiteran las limitaciones de los programas de prevención y promoción en nuestro país, impactando negativamente en incidencia y mortalidad (13).

En las mujeres, el cáncer de cérvix ocupa el tercer puesto según la localización primaria, siendo superado sólo por el cáncer de mama y el de piel. El pico de incidencia se encuentra entre los 45 y 49 años y el nadir en el grupo de edad de mujeres menores de 25 años; alrededor del 71% de los casos se presenta en mujeres entre 35 y 64 años, recordando así que la edad juega un papel importante en la incidencia y fisiopatología de esta entidad (2). Entre las 1169 muertes por cáncer documentadas en 2013 se reportaron 609 casos por cáncer de cérvix, con un mayor número de defunciones en el grupo de mayores de 65 años de edad. El tipo histológico más común es el carcinoma de células escamosas, reportado en más del 50% de los diagnósticos realizados (2).

En cuanto a otras características del grupo poblacional del INC, para el año 2013, el 58.5% pertenecían al régimen subsidiado, 23% al contributivo y 2.1% al régimen especial; un 12.5% acudieron al INC como particulares y el 2.1% no estaban aseguradas. Con respecto al diagnóstico e inicio de tratamiento al 65.4% de los casos se les realizó diagnóstico extra institucional y el primer ciclo de tratamiento en el INC, al 34.2% se les realizó diagnóstico y el primer ciclo de tratamiento extra institucional y recibieron el manejo complementario en el Instituto y sólo al 0.4% se le realizó diagnóstico y tratamiento en el INC (2). Lo anterior es consecuencia directa de la condición del INC como centro de referencia nacional para el manejo del cáncer.

De igual manera, al momento del diagnóstico el 25.1% de los tumores fueron carcinoma in situ, 4.1% estadio IA, 15.5% IB, 1% IIA, 14.5% IIB, 0.4% IIIA, 23.8% IIIB, 3.1% IVA, 3.9% IVB y al 8.5% no fue posible estadificarlas (2). Es así como la mayor concentración de pacientes se encontró en los estadios IIB y IIIB catalogados como estadios avanzados de la enfermedad, con grandes implicaciones clínicas y sociales debido a una mayor presentación de complicaciones derivadas de la patología, limitadas opciones terapéuticas, menores posibilidades de supervivencia y un mayor deterioro de la calidad de vida de la paciente. En esta situación la progresión es uno de los hallazgos más frecuentemente observados a pesar de los esfuerzos terapéuticos por controlar la enfermedad.

1.1 Uropatía obstructiva maligna

La falla renal aguda en el paciente con cáncer es una complicación frecuente de origen multifactorial, cuyos mecanismos fisiopatológicos se encuentran a nivel prerrenal, renal intrínseco, postrenal o mixto. Dentro de las causas más frecuentes es posible mencionar la lesión renal por nefrotóxicos como los agentes quimioterapéuticos, la hipovolemia, los procesos sépticos, las complicaciones trombóticas, las causas metabólicas como el síndrome de lisis tumoral y desde luego causas obstructivas (4).

La uropatía obstructiva es sin duda una de las principales causas de disfunción renal en las pacientes con cáncer de cérvix, muy probablemente debido a la contigüidad anatómica entre el cuello uterino y las vías urinarias (4). La importancia de conocer las causas de la disfunción renal aguda radica en el hecho de que con frecuencia la insuficiencia renal crónica es producto de la perpetuación de dichas noxas, favoreciendo un daño irreversible que impacta en la funcionalidad renal a largo plazo.

En un estudio realizado en Colombia se encontró que cerca del 25% de las mujeres diagnosticadas con cáncer de cérvix presenta algún grado de obstrucción del tracto urinario durante el curso de su enfermedad, en la mayoría de los casos debido a condiciones relacionadas directamente con el estadio de la patología. El estudio pudo determinar que los estadios que con mayor frecuencia se asocian a uropatía obstructiva maligna son el IIIb y el IVa (5).

La uropatía obstructiva es entonces una causa frecuente de disfunción renal cuyo origen se encuentra en una obstrucción interna o externa de la vía urinaria a cualquier nivel y tiene como consecuencia la alteración del flujo urinario normal, condición que predispone a la aparición de otras complicaciones como infecciones urinarias, desarrollo de colecciones, sepsis, deterioro progresivo de la función renal y urgencias dialíticas (14). Esta condición puede generar situaciones que en un momento dado logran comprometer la vida de la paciente como son: insuficiencia renal, uremia o urgencia dialítica, y por tanto es una patología potencialmente fatal que requiere medidas inmediatas de rescate con miras a descomprimir y liberar la vía urinaria, para de esta manera lograr recuperar la función renal normal; de no ser así puede progresar a lesión renal irreversible.

La uropatía obstructiva de origen maligno se presenta frecuentemente en aquellas patologías que por cercanía o continuidad anatómica tiene mayor riesgo de hacerlo como son el cáncer de cérvix, el cáncer de próstata y otros tumores pélvicos y retroperitoneales (15). Como se mencionó anteriormente la compresión puede ser secundaria a una lesión extrínseca tumoral, a una linfadenopatía retroperitoneal o secundaria a invasión directa del tumor (16). A pesar de los avances científicos en cuanto a opciones de tratamiento quirúrgico, con radioterapia o quimioterapia las neoplasias con compromiso urogenital usualmente se complican con uropatía obstructiva secundaria a la progresión local del tumor o al desarrollo de enfermedad pélvica metastásica (15). La uropatía obstructiva de origen maligno es de por sí un marcador de mal pronóstico, usualmente se presenta en fases avanzadas de la enfermedad donde las posibilidades de un tratamiento curativo son limitadas y sus implicaciones clínicas empobrecen aún más el pronóstico y se relacionan directamente con una mayor mortalidad (17). En tales condiciones y ante la presencia de una enfermedad neoplásica en progresión es necesario recurrir a una terapia de rescate como la descompresión de las vías urinarias, con el fin de preservar la función renal en tanto se trata la causa base que es el tumor. Dicho objetivo se puede lograr mediante una derivación percutánea de la vía urinaria (nefrostomía) o la colocación de un estent ureteral, en diferentes estudios ambos métodos han demostrado ser efectivos para recuperar la función renal (5). Hay estudios que demuestran que no existen diferencias en los resultados y complicaciones entre estent ureteral y nefrostomía, si bien recomiendan la nefrostomía para casos de obstrucción maligna (18).

La colocación de un estent ureteral es el método menos invasivo para la descompresión de la vía urinaria, que consiste en colocar un dispositivo tubular en la luz ureteral con el fin de corregir la obstrucción; sin embargo, este método tiene ciertas desventajas como son una mayor dificultad técnica para su implantación, la necesidad de cambio frecuente y una mayor posibilidad de falla terapéutica. Algunos autores han reportado un alto porcentaje de falla o re-obstrucción del estent, que en los primeros 30 días ha llegado a ser hasta del 46% especialmente en la obstrucción ureteral de origen extrínseco (14). En general se ha descrito que el porcentaje de éxito del estent ureteral se encuentra entre el 37% y 47% de los casos, en las patologías neoplásicas la inserción de estent ureterales es técnicamente muy difícil e incluso puede llegar a ser imposible en la presencia de procesos malignos pélvicos puesto que estos generan deformidades anatómicas severas (5).

Por otra parte, la opción de derivación percutánea de la vía urinaria o nefrostomía, es un procedimiento mínimamente invasivo que consiste en la colocación de un catéter al sistema colector renal mediante una punción percutánea a nivel lumbar y en general no presenta mayores dificultades técnicas. Se ha encontrado un porcentaje de éxito del procedimiento entre el 96 y 100% y una baja proporción de re-obstrucción, por tal motivo son utilizadas con mayor frecuencia (19). Es claro que la seguridad de la nefrostomía está directamente relacionada con la indicación correcta, el adecuado mantenimiento del catéter y de la bolsa de drenaje, así como con la experiencia del operador y la técnica utilizada (20). Se ha reportado que las complicaciones asociadas al procedimiento se encuentran entre el 13.7% y 28% y entre las principales se encuentran: la hematuria que se presenta hasta en el 14% de los casos, el desplazamiento del tubo de nefrostomía en un 12%, el sangrado mayor con requerimiento de soporte transfusional en menos del 5%, la lesión órganos adyacentes y la septicemia en menos del 1%; por otra parte, la mortalidad asociada directamente al procedimiento se ha reportado en el 0.3% de los casos (21). Un estudio realizado en Brasil para evaluar el resultado de la nefrostomía en pacientes con cáncer de cuello uterino recurrente encontró como principales complicaciones la infección del tracto urinario, la pérdida del catéter y sangrado (22).

Se han descrito variables que podrían predecir la posibilidad de recuperación de la función renal posterior a la nefrostomía, entre ellas la ecogenicidad del parénquima renal, la creatinina previa al procedimiento y el grosor de la corteza (23).

A pesar de contar con estos dos recursos terapéuticos, el rol del estent y la nefrostomía percutánea en el manejo de la uropatía obstructiva secundaria a malignidad abdomino-pélvica sigue siendo controversial. A la fecha no existen guías de manejo que establezcan criterios de selección que permitan obtener mejores resultados en términos de complicaciones, supervivencia y calidad de vida (15). Existe entonces una clara necesidad de determinar qué condiciones se relacionan con mejores resultados o cuáles con un mayor grado de complicaciones, teniendo en cuenta que se trata de una comunicación directa entre la pelvis renal y la superficie cutánea a través de un catéter conectado a un sistema de drenaje. La derivación de la vía urinaria en un paciente con cáncer es en realidad una terapia puente que permite mantener la funcionalidad renal mientras es posible resolver la causa de la obstrucción, es decir la enfermedad oncológica. A pesar que su presentación es frecuente en estadios avanzados no debe ser concebida como una

terapia paliativa puesto que, en enfermedad refractaria, metastásica o sin opciones de tratamiento, el beneficio clínico es limitado (15).

Por todo lo anteriormente descrito, la decisión de realizar esta intervención en un paciente con obstrucción de origen maligno debe tener en cuenta varias condiciones como son el estadio de la enfermedad oncológica, el plan terapéutico, el pronóstico, la funcionalidad y la calidad de vida del paciente (24). Su uso ha sido recomendado de forma temprana o en pacientes con opciones de manejo curativo dado que no hay evidencia de su impacto en la calidad de vida (25).

Algunos autores como Ishioka encontraron que pacientes con condiciones propias de estadios avanzados de la enfermedad como la hipoalbuminemia severa, imposibilidad de resección quirúrgica, no opción de manejo con quimioterapia o radioterapia, el requerimiento de diálisis, la hiponatremia, el compromiso metastásico, el haber recibido tratamiento oncológico previo y los bajos índices de calidad de vida; presentan mayores tasas de mortalidad incluso tan altas como del 98% a los 6 meses del procedimiento. Por otra parte también se han descrito condiciones de mejor pronóstico como la edad menor de 52 años y compromiso tumoral primario de próstata o cérvix con un supervivencias a un año mayores del 60% (26).

En diferentes estudios la supervivencia posterior a una nefrostomía se ha encontrado como menor de 1 año, siendo de 4.3 meses en pacientes urémicos y hasta 38 días para pacientes con recaída o progresión de la enfermedad, sin opciones de tratamiento oncológico (19,20). Sólo se ha demostrado un beneficio en la supervivencia de pacientes con cáncer de cérvix en estadios tempranos o en quienes hay opciones de tratamiento curativo (22). Estos hallazgos en cuanto a supervivencia son difíciles de extrapolar dado que son estudios realizados en un número limitado de pacientes; no obstante, es claro que la selección inadecuada de las pacientes se asocia a mortalidades tan altas como del 67% a 6 meses (20,26), por ende, la indicación del procedimiento debe tener como objetivos terapéuticos mantener la función renal en espera de resolución de la patología oncológica, procurando reducir al mínimo la presentación de complicaciones y el deterioro de la calidad de vida.

En Colombia, en el año 2005, se realizó un estudio descriptivo en el cual la mediana de supervivencia reportada en pacientes del INC fue de 14,9 meses para las pacientes con enfermedad localmente avanzada, recientemente diagnosticada y sin tratar y de 7,3 meses para aquellas con tumores recurrentes o en progresión (3). Adicionalmente encontraron una frecuencia de infecciones urinarias de 3,12 por cada 100 días catéter, con una mortalidad secundaria a urosepsis del 37%. Estos hallazgos llevaron finalmente a la recomendación del no uso de dispositivos de nefrostomías para la derivación de la vía urinaria en pacientes con cáncer de cuello uterino recurrente o en progresión (3).

Luego de una revisión de la literatura, encontramos que no existen otros estudios a nivel nacional ni internacional que permitan comparar dichas frecuencias de mortalidad y en la práctica clínica se siguen encontrando vacíos en la toma de decisiones en cuanto a la intervención, teniendo en cuenta la presentación de la enfermedad a edades cada vez más tempranas y el alto valor social de una mujer en edad reproductiva. Igualmente, no se conoce un modelo de predicción de desenlace en este grupo de pacientes que permita ofrecer la intervención de forma asertiva. Ningún estudio evalúa las características demográficas de las pacientes con derivación urinaria y cáncer de cuello uterino; tampoco se identifican los aspectos determinantes en la aparición de morbilidades asociadas, entre ellas las infecciones urinarias.

2.Infección urinaria asociada a dispositivo

Dentro de las complicaciones infecciosas en pacientes con nefrostomías se encuentran la infección de la vía urinaria, la pionefrosis, el absceso perinéfrico y por supuesto la sepsis; esta última es la complicación más grave pero no la más frecuente alcanzando sólo el 3% de los casos (27).

La infección de vías urinarias (IVU) es una de las complicaciones que se presenta con mayor frecuencia en los usuarios de catéteres urinarios, entre estos dispositivos están incluidas las nefrostomías (14). Estas se clasifican como infecciones urinarias complicadas dada la presencia de una alteración anatómica y funcional que predispone la falla terapéutica (28,29). Se ha descrito que hasta el 80% de las IVU complicadas se asocian al uso de catéter urinarios (30).

Así mismo, las IVU asociadas a catéter urinario (IVUACU) representan un porcentaje significativo de las infecciones asociadas al cuidado de la salud (31–33), generando un gran impacto en morbilidad, mortalidad y costos (33) y volviéndose un indicador de calidad de la atención en las instituciones prestadoras de salud (34). Se ha descrito una tasa entre 0.2 a 6.3 casos de IVUACU por 1000 días catéter dependiendo del área de hospitalización (33,35) hasta 15.1 casos por 1000 días catéter en pacientes quirúrgicos según algunos autores (36); por ello múltiples programas institucionales incentivan la prevención, detección y seguimiento exhaustivo de las mismas.

Se han identificado ciertos factores de riesgo para desarrollar IVUACU, entre ellas se describe el tiempo de duración del catéter, género femenino, edad avanzada, alteraciones anatómicas o funcionales de la vía urinaria, Diabetes mellitus, técnica inadecuada de asepsia, inserción del dispositivo fuera de la sala de procedimientos, el uso de sistemas abiertos y valores elevados de creatinina al momento de la inserción (33,35,37); otras como la trombocitopenia y la hipotrombinemia tienen un rendimiento aceptable para predecir

choque séptico (38). En pacientes con cáncer, la neutropenia y la presencia de infecciones urinarias previas son los factores más importantes (39).

2.1 Definición

Para el diagnóstico de IVUACU el dispositivo debe estar presente mínimo por 48 horas previo al inicio de los síntomas o haber sido retirado máximo 24 horas antes (40,41). No se recomienda el uso del uroanálisis como herramienta diagnóstica dado que características como la piuria y la leucocituria están presentes en pacientes con uso crónico de catéter urinario generando una alta tasa de falsos positivos (42).

De acuerdo con el documento de los Centros para el control y la prevención de enfermedades (CDC) (41), para el diagnóstico de IVUACU es necesario la presencia de al menos 1 de los siguientes criterios:

Criterio 1: Paciente con catéter urinario desde al menos 2 días antes del inicio de los síntomas + Cultivo positivo con $>10^5$ UFC/ml con ≤ 2 microorganismos aislados + Presencia de ≥ 1 de los siguientes signos y síntomas:

- Temperatura $>38^\circ\text{C}$
- Dolor suprapúbico
- Dolor en ángulo costovertebral

Criterio 2: Paciente quien tuvo una sonda vesical que fue retirada dentro de las 24 horas antes del inicio de los síntomas + cultivo positivo con $>10^5$ UFC/ml con ≤ 2 microorganismos aislados + ≥ 1 de los siguientes signos y síntomas:

- Temperatura $>38^\circ\text{C}$
- Urgencia miccional
- Frecuencia miccional
- Disuria
- Dolor suprapúbico
- Dolor o sensibilidad en ángulo costovertebral

En este contexto, tiene máxima importancia la técnica de recolección de la muestra de orina con el objeto de impedir la contaminación de la misma y evitar fallas en el diagnóstico;

dentro de las recomendaciones es fundamental que la toma de la muestra se realice posterior al recambio del dispositivo (29) y que nunca se obtenga de la bolsa recolectora (31). Por otra parte se ha demostrado que no hay beneficio en tomar las muestras mediante cateterismo vesical puesto que no hay correlación entre los cultivos a partir de sonda vesical y los cultivos provenientes de nefrostomías (43).

Al momento del aislamiento los hongos dimórficos, mohos, parásitos y las especies de *Candida* no son considerados microorganismos causantes de IVUACU por lo que en todos los casos serán interpretados como colonización (41); de igual manera la presencia de menos de 10^5 UFC (44).

En Colombia se cuenta con una serie de recomendaciones dadas por la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá (40), que tiene criterios muy similares a los mencionados previamente y adiciona la posibilidad de realizar el diagnóstico con uroanálisis. Para efectos del presente estudio se decidió utilizar la guía de los CDCs dado que, a pesar de no ser nacional, contempla de manera más completa los criterios y se encuentra actualizada.

Independientemente de los criterios utilizados, las manifestaciones clínicas son fundamentales para el diagnóstico, no obstante, cabe aclarar que el rendimiento de los signos y síntomas está bien establecido para infecciones no complicadas (45) pero puede variar en las IVU complicadas (33) especialmente en condiciones complejas donde la secuencia fisiopatológica es diferente.

Como se puede observar, a nivel mundial existe un consenso para el diagnóstico de las IVUACU, sin embargo, todos los criterios se han enfocado al caso específico del catéter uretral permanente dejando de lado parámetros específicos para el caso de las nefrostomías; por ello que se hace necesario extrapolar los criterios de infección en pacientes con catéter uretral permanente para el caso específico del grupo de pacientes sujeto del presente estudio.

2.2 Prevención

Teniendo en cuenta que la infección es el evento adverso más frecuente en pacientes con catéter urinario, los esfuerzos se dirigen principalmente a prevenir dichos eventos. Para ello las guías de práctica clínica y distintos autores recomiendan la adherencia estricta a la estrategia del lavado de manos, realizar una técnica estéril para la inserción del catéter urinario permanente y utilizar un sistema de recolección cerrado y preconectado (31)(31,37); adicionalmente la educación del paciente y el retiro oportuno de los dispositivos no indicados tiene un gran impacto en la reducción de IVUACU (35,37). Es necesario aclarar que no hay evidencia que el cambio periódico del dispositivo, la irrigación sistemática, el uso de catéteres impregnados de plata o antibióticos, la profilaxis antimicrobiana o el uso de productos como las sales de metenamina y los derivados del arándano disminuya la aparición de infecciones (31,35,37).

Para el caso puntual de las nefrostomías, algunos autores no han encontrado beneficio en el uso de antibioticoterapia profiláctica previo al procedimiento; el estudio de Cronan mostró que los antimicrobianos no evitan la bacteriemia (46), por ello las guías de radiointervencionismo del año 2005 lo contraindican (47). Una revisión europea de 2008 mostró que el uso profiláctico de antibióticos en nefrolitotomía percutánea disminuye en 7% la bacteriuria a los 3 días de realizar el procedimiento, sin embargo, la muestra estudiada fue muy pequeña lo cual limita la validez externa del estudio (48).

Las guías de Venkatesan y colaboradores (49), publicadas en 2010, respaldan la recomendación de 5 años antes (47) para cambios rutinarios del dispositivo en pacientes no infectados; no obstante, indican la profilaxis al momento de la nefrostomía inicial y en casos de infección de la vía urinaria. Esto por considerar los procedimientos en la vía urinaria como limpios-contaminados y contaminados. Por su parte, las guías japonesas para la prevención de las infecciones asociadas a procedimientos urológicos sugieren el uso de profilaxis antimicrobiana basándose en el hecho que el pico de bacteriemia ocurre al momento de la intervención; no obstante, estas guías no dan indicaciones directas para la nefrostomía percutánea y sus recomendaciones son extrapoladas a partir de las descritas para la nefrolitotripsia percutánea (50).

Un estudio más reciente corroboró que no hay beneficio en el uso de antibióticos para la prevención de pielonefritis en pacientes con derivación de la vía urinaria por causas oncológicas (39). No obstante, McDevitt y colaboradores encontraron que, en este grupo de pacientes, el cambio regular de los dispositivos cada 60 días tiene un impacto positivo en la proporción de infecciones (51).

En términos generales, diferentes autores coinciden en que no hay respaldo científico para el recambio periódico, sin embargo, algunos recomiendan no extender el uso del mismo dispositivo por más de 2 meses (32).

2.3 Fisiopatología

En el caso específico de los dispositivos urinarios es claro que interfieren con los mecanismos de defensa de la vía urinaria y favorecen la formación de biopelículas (30,52). Estas son un conglomerado de microorganismos cubiertos por matriz extracelular, que se encuentran en la superficie externa o interna del dispositivo (53) y permiten la fijación de los gérmenes al catéter promoviendo la colonización del tracto urinario, la recurrencia de infecciones y un incremento en la diversidad de patógenos (29).

Una vez se coloca el dispositivo, múltiples proteínas del hospedero se adhieren al mismo produciendo una capa que facilita la adhesión de microorganismos (31,44). Estos pueden llegar a la superficie del catéter urinario mediante ascenso extraluminal en un 70% de los casos, bien sea por inoculación directa al momento de la inserción (44) o a partir la mucosa aledaña; estos gérmenes son principalmente enterobacterias y llegan a la vejiga entre 3 días y 2 semanas (44,53). También se puede alcanzar el dispositivo por vía intraluminal, esto debido a un sistema cerrado inefectivo o contaminación del mismo; los gérmenes encontrados son producto de las transmisión cruzada y dan cuenta del 30% de las infecciones (53).

La presencia de las biopelículas otorga protección ante el sistema inmune (44) y antimicrobianos dado que limitan el ingreso de algunos a través de la matriz extracelular y generan inactividad de otros que requieren altas tasas de replicación, además, se modula

la expresión génica que controla la densidad de población bacteriana (53). Bacterias como *Proteus*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella* y *Providencia*, hidrolizan la urea y la convierten en amonio; esto aumenta el pH urinario favoreciendo la cristalización de algunos minerales y la obstrucción del dispositivo (53).

Desde el siglo pasado hay evidencia que el riesgo de colonización aumenta de forma directamente proporcional al número de días de uso del catéter; a la fecha, se conoce que por cada día de uso del dispositivo el riesgo de colonización aumenta 5% (29) y a los 30 días llega a ser del 100%; a pesar de lo anterior sólo un 20% de los pacientes presentará infección urinaria asociada a dispositivo (31,52) y entre 1% y 4% presentará bacteriemia (53). Para la transición de bacteriuria asintomática a infección urinaria es necesaria la infiltración neutrofílica y el daño epitelial producto de factores de virulencia de los gérmenes como son pilis, adhesinas, hemolisinas y mecanismos de evasión inmune (30).

Siddiq y Darouiche sugieren un modelo a partir de la patogenia de los eventos infecciosos secundarios a IVUACU y a nefrolitotomía percutánea. En este modelo hay tres vías de colonización de los dispositivos: intraluminal, extraluminal y mixta; esto maximizado por el alto riesgo de reflujo de orina a partir de las bolsas recolectoras dado que son sistemas de drenaje más cortos (27). Las biopelículas, la actividad del neutrófilo y el daño tisular siguen cumpliendo un papel fundamental en la fisiopatología; de igual forma la cristalización de minerales en un sistema de menor calibre favorece la obstrucción y el desarrollo de pionefrosis (27).

2.4 Microbiología

La microbiología de las infecciones urinarias asociadas a catéter urinario es variable: en pacientes con <90 días con el catéter el germen más frecuente es *E. coli* (35), acompañada de otras enterobacterias como *Klebsiella spp*, *Serratia spp*, *Enterobacter spp* y *Citrobacter spp*; adicionalmente *P. aeruginosa* y *Enterococcus spp* (31,44). En pacientes con >90 días de uso del dispositivo los cultivos tienden a ser polimicrobianos y presentan además gérmenes como *P. mirabilis* (35) con más del 50% de los aislamientos (28), *Morganella morganii* y *P. stuartii* (31).

También hay diferencias entre las áreas de hospitalización. En la unidad de cuidado intensivo (UCI) *P. aeruginosa* y *Enterococcus spp* llevan la delantera, mientras que en sala general *E. coli* y *Klebsiella spp* vuelven a tomar importancia (33). Entre pacientes quirúrgicos se ha descrito etiología similar con *P. aeruginosa* en primer lugar, *K. pneumoniae* en segundo, *Enterococcus spp* en el tercero y *E. coli* cerrando la lista (36). Con el paso de las décadas, y entre más días catéter presente la paciente, aumenta el riesgo de gérmenes multirresistentes, esto debido principalmente a la exposición previa a antimicrobianos (44).

En pacientes con dispositivos de la vía urinaria alta, Lara-Isla y colaboradores encontraron que en usuarios de catéter doble J *E. coli* fue el germen más aislado, mientras que en pacientes con estent ureteral fue *Klebsiella*. Para el caso de las nefrostomías *P. aeruginosa* fue el más frecuente, seguido por *Enterococcus* y *Klebsiella*, quedando *E. coli* en cuarto lugar (54). De las enterobacterias, el 54% presentó resistencia a cefalosporinas de tercera generación, siendo *Klebsiella* el germen con mayor tasa de resistencia y luego *E. coli*. *Pseudomonas aeruginosa* mostró 41% de resistencia a carbapenémicos, 47% a Piperacilina/tazobactam, 30% a quinolonas y 50% a aminoglucósidos. *Enterococcus* fue sensible a vancomicina en todos los casos (54). Documentaron además la presencia de gérmenes multidrogosresistentes en 47% de los casos, identificando como factores predisponentes la inmunosupresión y la hepatopatía con un OR de 3 para ambas características (54).

Según Dede (43), los microorganismos encontrados con mayor frecuencia son *E. coli*, *Klebsiella spp* y *Pseudomonas spp*. *E. coli* y *Klebsiella* fueron resistentes a ampicilina en 88% y 85% de los casos respectivamente, a cefazolina en 80% y 87%, a piperacilina/tazobactam en 40% y 48%, a ceftriaxona en 76% y 75%, a ceftazidima en 77%, a amikacina en 12% y 39% y a ciprofloxacina en 51% y 52%; fueron sensibles a carbapenémicos en todos los casos. *Pseudomonas spp* fue resistente a piperacilina/tazobactam en 59%, a ceftazidima y amikacina en 47%, a ciprofloxacina en 50%, a imipenem en 31% y meropenem en 34%. *Enterococcus spp* y *Staphylococcus spp* fueron resistentes a amikacina en 62% y 64% respectivamente, a ampicilina en 54% y 72%, a ciprofloxacina en 46% y 64% y sensibles siempre a vancomicina (43).

Otros autores sugieren que los gérmenes causales son principalmente los del microbioma del flanco del paciente y los presentes por contaminación cruzada (27).

Cabe aclarar que, en estos estudios, el origen de la inserción del dispositivo fue variada, incluyendo no sólo la etiología oncológica, sino también litiasis, anomalías anatómicas y otras causas no especificadas.

Un estudio de 2013 que evaluó pacientes con nefrostomías debido a neoplasias, mostró que 19% tuvo pielonefritis y 7.5% bacteriuria asintomática; de las infecciones 26% fue polimicrobiana, 50% fue recurrente y 50% se desarrolló en el primer mes posterior a la inserción de la nefrostomía. Del total de microorganismos aislados en pacientes con pielonefritis, el 48% fueron Gram positivos, el 40% Gramnegativos y el 12% hongos. Asimismo, los gérmenes más frecuentes fueron *Enterococcus*, *E. coli* y *Staphylococcus coagulasa negativo* (39).

En el INC, de acuerdo con el último anuario estadístico (2), se identificaron 494 infecciones asociadas al cuidado de la salud; de estas, 52 fueron clasificadas como infecciones urinarias asociadas a dispositivo dentro de los cuales están incluidas las nefrostomías. Adicionalmente se identificó un índice de mortalidad por infecciones asociadas al cuidado de la salud de 9.5%, con un mayor número de aislamientos en orina en donde los hallazgos más frecuentes fueron *E. coli*, *K. pneumoniae* y *S. aureus* (2). Sin embargo, estos aislamientos no discriminan la presencia o ausencia de dispositivos de la vía urinaria. Cardona y cols (3) documentaron 147 episodios de infecciones urinarias asociadas a la nefrostomía, lo que representa 3.12 infecciones por cada 100 días-catéter, con una mortalidad de 37% atribuida a las infecciones.

2.4.1 Resistencia bacteriana

Teniendo en cuenta los gérmenes más frecuentemente relacionados con las IVUACU y el ascendente número de microorganismos resistentes, es necesario hacer una breve revisión de los mecanismos de resistencia observados con mayor frecuencia en la clínica con el fin de tener una idea de los fenotipos esperados y de los antimicrobianos a utilizar.

A. Enterobacterias

Las enterobacterias son microorganismos ubicuos que además forman parte de la microbiota intestinal del ser humano (55), de allí su nombre. Son bacilos Gram negativos no productores de esporas, pueden crecer en medio aerobio o anaerobio y ser móviles o inmóviles; son catalasa-positivos, oxidasa-negativos y fermentan la glucosa (55), de allí su diferencia principal con el siguiente grupo llamados “no fermentadores”.

Resistencia a betalactámicos

Por ser la familia más grande y diversa de bacilos Gram negativos, para facilitar su estudio se ha dividido en 4 grupos de acuerdo con su perfil de resistencia natural a betalactámicos (56):

- Grupo 1: En el que se incluyen *E. coli*, *Shigella*, *Salmonella* y *P. mirabilis*. Los dos primeros cuentan con una betalactamasa cromosómica natural de clase C de Ambler con muy baja expresión que no tiene implicaciones clínicas.
- Grupo 2: Conformado por *Klebsiella spp*, *Citrobacter koseri* y *Citrobacter amalonaticus*, los cuales presentan bajo nivel de resistencia a aminopenicilinas, carboxipenicilinas y ureidopenicilinas y sensibilidad a cefalosporinas, inhibidores de betalactamasas, monobactámicos y carbapenémicos. Esto debido a una betalactamasa cromosómica de clase A.
- Grupo 3: Encontramos a *Citrobacter freundii*, *Enterobacter spp*, *Providencia spp*, *Morganella morganii*, *Serratia spp*, *Hafnia alvei*, *Proteus vulgaris* y *Proteus penneri*. Este grupo tiene una betalactamasa cromosómica inducible que les genera resistencia a aminopenicilinas y cefalosporinas de primera generación y sensibilidad a demás betalactámicos. Adicionalmente *C. freundii*, *Enterobacter*, *Providencia*, *M. morganii*, *Serratia* y *H. alvei*, cuentan con una betalactamasa clase C inducible mediante técnica de difusión que les brinda resistencia a inhibidores de betalactamasa y sensibilidad variable a cefoxitina. El género *Proteus* de este grupo presenta además una cefuroximasa que no es más que una betalactamasa cromosómica de clase A que otorga resistencia a cefuroxima e inhibidores de betalactamasa, pero sensibilidad a cefoxitina.
- Grupo 4: Del cual hace parte *Yersinia enterocolitica* que cuenta con una enzima de clase A y otra de clase C que le confieren resistencia a aminopenicilinas, carboxipenicilinas, ácido clavulánico y cefalosporinas de primera y segunda

generación.

Penicilinasas

Son betalactamasas plasmídicas clase A también llamadas betalactamasas clásicas o de amplio espectro, generan resistencia a aminopenicilinas y carboxipenicilinas, fenotipo de resistencia intermedia para ureidopenicilinas y sensibilidad a demás betalactámicos; sin embargo, su hiperproducción puede desencadenar resistencia a cefalosporinas de primera y segunda generación sin afectar cefamicinas, así como sensibilidad disminuida al clavulanato (56). Las penicilinasas más conocidas son TEM-1, TEM-2 y SHV-1.

Betalactamasas de espectro extendido (BLEE)

Derivan principalmente de penicilinasas, pero también pueden derivar de betalactamasas cromosómicas de otras especies (30).

Su característica principal es la capacidad de inactivar las cefalosporinas, manteniendo sensibilidad a cefamicinas, inhibidores y carbapenémicos. Para su detección es necesario evidenciar la resistencia a cefalosporinas de tercera y cuarta generación y a la vez la disminución de la concentración inhibitoria mínima (MIC) en un 50% al utilizar inhibidores de betalactamasa (56).

Betalactamasas resistentes a inhibidores (IRT)

Estas enzimas también provenientes de las betalactamasas de amplio espectro y brindan resistencia a aminopenicilinas, carboxipenicilinas, ureidopenicilinas e inhibidores, siendo sensibles a demás betalactámicos (56).

Hiperproducción de betalactamasas cromosómicas clase A

Se trata del aumento en la producción de las betalactamasas naturales de los gérmenes del grupo 2, lo cual genera un fenotipo de resistencia hasta las cefalosporinas de primera generación, incluyendo inhibidores. Para el caso de *K. oxytoca* el patrón es similar a la BLEE, con la diferencia clave en la sensibilidad a ceftazidima y resistencia a aztreonam (56).

Hiperproducción de betalactamasas cromosómicas clase C

Este fenotipo es sensible sólo a carbapenémicos y se inhiben con el ácido borónico y la

cloxacilina (56). *E. coli* y *Shigella* cuentan con una betalactamasa cromosómica no inducible clase C que al aumentar su producción generan resistencia desde aminopenicilinas hasta cefamicinas y de forma variable a cefalosporinas de tercera generación y monobactámicos (30,56).

Para el caso de los microorganismos del grupo 3, ya se ha mencionado que presentan una betalactamasa cromosómica inducible de clase C que si se desreprime, brinda resistencia contra betalactámicos similar a la de *E. coli* mencionada anteriormente (56). Los betalactámicos son inductores de esta enzima (30), sin embargo, más potentes son cefoxitina e imipenem (56).

AmpC plasmídicas

Este término se utiliza para denominar a las betalactamasas de microorganismos del grupo 3 que se encuentran en plásmidos y pueden ser adquiridas por gérmenes del grupo 1 o 2 generando un patrón de resistencia indistinguible (56).

Carbapenemasas

Son un tipo de betalactamasas activas contra carbapenémicos. Entre las enterobacterias podemos encontrar de clase A, B y D (56), las más comunes son las carbapenemasas KPC y NDM-1 (30).

Resistencia a aminoglucósidos

A excepción de *Providencia stuartii* y *S. marcescens*, todas las enterobacterias son sensibles a los aminoglucósidos; estos 2 gérmenes presentan de forma natural acetiltransferasas que acetilan el grupo amino de este grupo de antibióticos (56).

De forma adquirida se pueden observar acetiltransferasas, fosfotransferasas y nucleotidiltransferasas en las demás enterobacterias lo que traduce en resistencia de alto nivel a los aminoglucósidos (56).

Cabe resaltar que la inactivación enzimática es el mecanismo de resistencia más frecuente pero no el único. Se han descrito también alteraciones en la difusión pasiva de la membrana externa, cambios en el transporte activo de la membrana interna, metilación de la subunidad 16s del ribosoma y modificaciones en la diana (56).

Resistencia a quinolonas

El principal mecanismo de resistencia para este grupo terapéutico es la mutación de los genes de la ADN girasa y la topoisomerasa IV lo cual genera resistencia de alto nivel a las fluoroquinolonas. Otros mecanismos como las bombas de expulsión y el cierre de porinas confieren resistencia de bajo nivel que pueden o no estar combinados con los cambios de la diana (56).

B. Bacilos Gram negativos no fermentadores

En este grupo se encuentran bacilos patógenos oportunistas del ser humano dentro del cual se incluyen *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas*, *Burkholderia* y *Moraxella* (55). Se hablará de los fenotipos “salvajes” y mecanismos de resistencia de los tres primeros gérmenes dado que son los que con mayor frecuencia se encuentran en aislamientos de orina.

Pseudomonas aeruginosa

Resistencia a betalactámicos

Es naturalmente sensible a carboxipenicilinas, ureidopenicilinas, ceftazidima, cefepima, cefoperazona, monobactámicos y carbapenémicos a excepción de ertapenem (57). Su mecanismo principal de resistencia es la producción de betalactamasas y tiene la habilidad de producir las 4 clases estructurales de Ambler:

- Betalactamasas clase A: activas contra carbenicilina, ticarcilina y piperacilina, pero responden a inhibidores. Dentro de este grupo se encuentran las BLEE que además generan resistencia a cefalosporinas de tercera y cuarta generación, inhibidores, monobactámicos y carbapenémicos (56,57).
- Betalactamasas clase B: producen resistencia a todos los betalactámicos incluyendo a los carbapenémicos, excepto los monobactámicos. Al igual que las metalobetalactamasas descritas para enterobacterias, estas no se ven afectadas por inhibidores, pero sí por EDTA. Entre ellas tenemos IMP, VIM, SPM y GIM (57).
- Betalactamasas clase C: es una betalactamasa cromosómica inducible (AmpC) parecida a las enterobacterias del grupo 3 que habitualmente tiene bajo nivel de expresión y genera resistencia a aminopenicilinas, cefalosporinas de primera y segunda generación e inhibidores de betalactamasa. En caso de hiperproducción se observa resistencia a todos los betalactámicos menos los carbapenémicos. Puede inducirse de forma reversible su hiperexpresión mediante el uso de

cefoxitina o imipenem.

- Betalactamasas clase D: también llamadas Oxacilinasas (56,57). Son enzimas codificadas por plásmidos que son resistentes a inhibidores, carboxipenicilinas y ureidopenicilinas (30), algunas con un espectro mayor que afectan de forma variable a cefalosporinas de tercera, cuarta y monobactámicos (57).

Entre los demás mecanismos de resistencia a este grupo de medicamentos se encuentra la alteración de la permeabilidad donde se puede nombrar la porina *OprD* que disminuye la sensibilidad a todos los carbapenemes. De la misma forma, puede expresar sistemas de expulsión activa que participan en mecanismos naturales y adquiridos de resistencia para betalactámicos, quinolonas, macrólidos y otros antimicrobianos (57).

Resistencia a aminoglucósidos y quinolonas

Al igual que las enterobacterias, el mecanismo de resistencia más importante para aminoglucósidos es el de inhibición enzimática mediante transferasas; sin embargo, para este germen cobra importancia la metilación de la subunidad 16s del AR ribosomal y los sistemas de expulsión activa (57). Entre las quinolonas, los cambios de la ADN girasa y la topoisomerasa IV y los sistemas de expulsión activa son los causales de la resistencia. Los últimos, con frecuencia, generan sólo resistencia de bajo nivel (57).

Acinetobacter baumannii

De forma natural es sensible a todos los betalactámicos, sin embargo, por la exposición a antibióticos, es poco frecuente encontrarlo en su forma silvestre. La mayoría de los betalactámicos carecen de actividad contra este germen debido a la presencia de BLEE, carbapenemasas (clase B y D) y a la sobreexpresión de cefalosporinasas cromosómicas tipo AmpC presentes hasta en 50% de los aislamientos (57).

Para aminoglucósidos, nuevamente las enzimas inactivadoras cobran vital importancia en la resistencia y se acompañan de bombas de eflujo lo cual puede potenciar la resistencia. Finalmente, dentro de los mecanismos de resistencia a quinolonas, tenemos las modificaciones en las topoisomerasas y las bombas de expulsión (57).

Stenotrophomonas maltophilia

En este microorganismo las concentraciones de ciertos electrolitos como zinc, calcio y

magnesio, afectan las MIC para carboxipenicilinas, ureidopenicilinas y carbapenémicos; de igual manera, la permeabilidad de la membrana es la responsable de la resistencia natural a los betalactámicos. Adicionalmente, se han descrito betalactamasas cromosómicas (L-1 y L-2) que tienen actividad penicilinasas y cefalosporinasas respectivamente (57).

S. maltophilia también cuenta con enzimas adquiridas modificadoras de aminoglucósidos, sin embargo, su mecanismo principal es el cambio de proteínas de la membrana externa que disminuyen la concentración intracelular de aminoglucósidos (57).

La resistencia a quinolonas no depende de las mutaciones de los genes de las topoisomerasas, en cambio, un gen llamado *Smqnr* produce resistencia intrínseca a este grupo al proteger las proteínas diana (57).

C. Cocos Gram positivos

Este grupo de bacterias se caracteriza por ser visibles en la tinción de Gram y la actividad de la enzima catalasa los subdivide. Los géneros *Staphylococcus* y *Micrococcus* son catalasa-positivo y los géneros *Streptococcus* y *Enterococcus* son catalasa-negativos. Todos los anteriores son microorganismos aerobios (55).

Staphylococcus

Resistencia a betalactámicos

De forma natural, *Staphylococcus* es sensible a todos los betalactámicos, sin embargo, a la fecha un muy bajo porcentaje de este género cumple esta característica. En general, es frecuente encontrar una incidencia muy alta de resistencia a penicilinas y aminopenicilinas con sensibilidad a inhibidores de betalactamasa; esto por la producción de una betalactamasa de clase A. Es usual también la resistencia a oxacilina debido a un cambio en la proteína fijadora de penicilina (PBP) 2a que tiene baja afinidad por este grupo terapéutico. Dicho cambio es producto de la adquisición del gen *mecA* y genera resistencia a todos los betalactámicos incluyendo carbapenémicos (58).

Resistencia al grupo MLSb

La sigla MLSb hace referencia a un grupo de antibióticos con mecanismos de acción y de resistencia similares del cual hacen parte macrólidos, lincosamidas y estreptograminas del grupo b.

Los mecanismos de resistencia descritos son la modificación de la diana, la expulsión activa del antibiótico y la inactivación enzimática. El gen *erm* brinda una resistencia llamada MLS_B haciendo referencia a la inactividad de estos 3 grupos terapéuticos para este género. Este fenotipo es constitutivo o inducible y se logra diferenciar mediante el D-test (58). Otros mecanismos menos frecuentes incluyen bombas de expulsión e inactivación (58).

Resistencia a gluco péptidos

Es frecuente identificar cepas con sensibilidad a la vancomicina y a teicoplanina, sin embargo, desde hace 2 décadas se describen aislamientos con sensibilidad intermedia y resistencia. Lo primero debido a modificaciones en el peptidoglicano que generan secuestro del medicamento y cambios en las PBPS; lo segundo por la adquisición del gen *vanA* (58).

Resistencia a linezolid

La resistencia a linezolid es poco frecuente, presente principalmente en pacientes con tratamientos previos prolongados o por diseminación de plásmidos. Los mecanismos son los siguientes: mutaciones del ARN ribosomal, adquisición del gen *cfr* (genera además resistencia a estreptograminas y lincosamidas) y mutaciones en genes de la subunidad 50s (58).

Resistencia a aminoglucósidos, quinolonas y tetraciclinas

Con respecto a los aminoglucósidos, lo más común es la sensibilidad a todos los medicamentos, sin embargo, la adquisición de genes codificadores de transferasas, permiten la resistencia a uno o varios medicamentos, esto dependiendo de la enzima codificada (58).

Para las quinolonas las mutaciones de las topoisomerasas son las responsables de la resistencia, no obstante, también pueden intervenir bombas de expulsión.

La resistencia a tetraciclinas es frecuente debido a los genes *tetK* y *tetL*, que inducen la expulsión activa de la molécula y protegen el ribosoma (58).

Streptococcus

Resistencia a betalactámicos

Es común encontrar cepas de *S. pneumoniae* sensibles a penicilina, de igual forma, los

aislamientos resistentes no son raros y se deben a la expresión del gen *murmM* que genera mutaciones en las PBP 1a, 2x y 2b.

No se han descrito casos de *S. pyogenes* resistentes a betalactámicos, de igual forma, en *Streptococcus* betahemolíticos y del grupo viridans la sensibilidad es el fenotipo más común, aunque hay casos de resistencia debido a mutaciones de la PBP2x (58).

Resistencia al grupo MSLb

La resistencia a este grupo se debe a modificación enzimática de la subunidad 23S ribosómica, principalmente por el gen *erm*; bombas de expulsión codificadas por los genes *mef* y cambios de proteínas ribosómicas. Estos hallazgos son de incidencia moderada para *S. pneumoniae* y baja para *S. pyogenes*, siendo la sensibilidad generalizada el fenotipo más frecuente (58).

Resistencia a quinolonas

Esta se debe a mutaciones en los genes que codifican las topoisomerasas y en menor medida a bombas de expulsión. Se pueden encontrar 3 fenotipos: sensibilidad a todas las quinolonas, bajo nivel de resistencia con sensibilidad a norfloxacino y sensibilidad variable a ciprofloxacino; y alto nivel de resistencia con resistencia a todas las quinolonas (58).

Enterococcus

Resistencia a betalactámicos

En *E. faecalis* el fenotipo más frecuente es la sensibilidad a penicilinas, aminopenicilinas y carbapenémicos; no siendo así para *E. faecium* cuya incidencia es moderada. Además, este género es naturalmente resistente a todas las cefalosporinas.

La resistencia adquirida a betalactámicos es producto de cambios en la PBP 4 y 5 principalmente.

Resistencia al grupo MLSb

En su estado salvaje son resistentes a la clindamicina y adquieren con mucha frecuencia la resistencia a macrólidos por la expresión del gen *erm*. *E. faecalis* tiene resistencia intrínseca a estreptograminas del grupo A y B y *E. faecium* de forma adquirida (58).

Resistencia a aminoglucósidos

Cuentan con resistencia de bajo nivel debido a transporte pobre del medicamento al interior de la bacteria, sin embargo, al asociar este grupo a otro antibiótico de acción en la pared, se potencia el efecto. La resistencia de alto nivel es producto de la inactivación enzimática o mutación del ribosoma (58).

Resistencia a glucopéptidos

Hay 2 tipos de resistencia: adquirida por fenotipos VanA, Van D, VanE, VanG y VanL; y naturales, en *E. gallinarum*, *E. casseliflavus* y *E. flavescens* (58).

2.5 Tratamiento

Durante años hemos contados con los mismos grupos terapéuticos para el manejo de las infecciones, son pocos los nuevos antimicrobianos que han ingresado al mercado. Las infecciones urinarias no son la excepción; para el caso de las IVUACU las limitaciones son mayores dado que la naturaleza de la infección predispone a la falla terapéutica y la exposición continua a antibióticos favorece la resistencia bacteriana (30).

A la fecha no está indicado el tratamiento de la bacteriuria asintomática dado que la esterilización de la orina no disminuye la incidencia de infecciones (44). Para la bacteriuria sintomática asociada a dispositivo, es decir, la IVUACU, se recomienda manejo; esto incluye el cambio del dispositivo si este tiene más de 2 semanas (29,33). El inicio de terapia empírica debe basarse en las características clínicas y socio-demográficas del paciente, así como en la epidemiología local (28); es importante revisar cultivos previos para guiar el tratamiento inicial (54).

El antibiótico a escoger debe tener eliminación renal y alcanzar niveles altos en orina (44), entre ellos disponemos de quinolonas, cefalosporinas, aminoglucósidos y trimetoprim/sulfametoxazol. La administración puede ser oral o parenteral, dejando los últimos para pacientes severamente enfermos.

Si el paciente tiene un dispositivo urinario al momento de la presentación de los síntomas, se recomienda el manejo antimicrobiano por al menos 7 días en quienes respondan adecuadamente y hasta 14 días en quienes tengan una respuesta tardía (29,44). Periodos

más cortos de 5 y 3 días pueden implementarse con levofloxacino en pacientes sin criterios de severidad y en mujeres menores de 65 años sin síntomas altos respectivamente (31)
Una vez recibido el reporte oficial del urocultivo, se deberá ajustar la terapia de acuerdo con el antibiograma (33).

3. Objetivos

3.1 Objetivo general

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

3.2 Objetivos específicos

- Caracterizar desde el punto de vista demográfico, clínico y microbiológico las pacientes llevadas a derivación percutánea de la vía urinaria.
- Determinar la frecuencia de mortalidad general de la población a estudio.
- Establecer la frecuencia de mortalidad relacionada con la derivación de la vía urinaria.
- Documentar la tasa de mortalidad en pacientes con infecciones asociada a dispositivo y obstrucción ureteral maligna secundaria a cáncer de cuello uterino.
- Determinar qué variables demográficas, clínicas o microbiológicas se asocian con los distintos tipos de mortalidad analizados en el estudio.
- Determinar la morbilidad asociada al procedimiento en la derivación percutánea de la vía urinaria.
- Determinar la incidencia de reintervención derivativa de la vía urinaria, por cualquier causa, en la población a estudio.
- Determinar la incidencia de infecciones urinarias asociadas a dispositivo.
- Documentar el perfil microbiológico de los gérmenes causantes de infecciones urinarias asociadas a dispositivo en de la población a estudio.
- Describir los perfiles de sensibilidad antimicrobiana de los agentes etiológicos de las infecciones urinarias asociadas a dispositivo en de la población a estudio.

4. Materiales y métodos

Este estudio es producto del trabajo conjunto entre la Universidad Nacional de Colombia, la Universidad del Bosque y el Instituto Nacional de Cancerología. Fue iniciado por la Dra. Sandra Milena Sánchez González, quien realizó un análisis del componente retrospectivo como requisito de grado de la Especialidad de Medicina Interna en la Universidad Nacional de Colombia.

En este momento se presenta el análisis final, que incluye además el aspecto prospectivo y también es requisito para optar por el título de Especialista en Medicina Interna de la Universidad Nacional de Colombia. Adicionalmente se realizará otro análisis de la información por la Dra. Lilia Andrea Rojas Garzón para optar por el título de Magister en Educación de la Universidad del Bosque.

Esta investigación fue financiada con recursos de Inversión de la Nación con el código Institucional C41030110-016, además el protocolo del estudio fue presentado ante en el comité de ética del Instituto Nacional de Cancerología junto con las hojas de vida de los investigadores y los formatos de recolección de información, los cuales fueron aprobados; así mismo se realizó el registro y documentación del proyecto en el sistema RXP SAP del INC.

4.1 Diseño del estudio

Ese es un estudio analítico de cohorte bidireccional con un componente retrospectivo y otro prospectivo. Pretende identificar las causas de morbilidad y mortalidad asociadas a la derivación percutánea de la vía urinaria, en pacientes con obstrucción ureteral maligna secundaria a cáncer de cuello uterino.

4.2 Muestreo

El cálculo del tamaño de muestra se realizó con el programa PASS® teniendo en cuenta el desenlace relacionado con la mortalidad general; con base en estudios previos que estiman una proporción de incidencia de mortalidad de 80% (5), se propone encontrar esta proporción de 0,8 utilizando intervalos de confianza del 95% y un nivel de precisión de 0,17. De esta manera, con un tamaño de muestra de 109 se esperaría encontrar dicho estimador dentro de un límite inferior de 0,715 y uno superior de 0,88518. Los anteriores cálculos se realizaron con el programa SPAS.

Se estima que la proporción de desenlaces esperada aportará un total de aproximadamente 80 eventos, lo que permitiría incluir ocho variables independientes en los modelos de regresión.

4.3 Población a estudio

Se incluyeron mujeres con diagnóstico histológico de cáncer de cérvix a quienes se les realizó derivación percutánea de la vía urinaria tipo nefrostomía percutánea en el Instituto Nacional de Cancerología, de forma inicial o por reintervención, durante las fechas comprendidas entre el primero de mayo de 2014 y el primero de mayo de 2016. Fueron excluidas las pacientes con obstrucción ureteral maligna por otro diagnóstico oncológico y aquellas mujeres que no desearon participar en el estudio.

Al realizar la recolección inicial de pacientes no se logró obtener un tamaño de muestra significativo acorde con los cálculos realizados, por ello se decidió extender el periodo de aparición de eventos 2 años hacia el pasado incluyendo ahora pacientes desde mayo de 2012 hasta mayo de 2016.

4.3.1 Criterios de inclusión

- Mujeres mayores de 18 años.
- Diagnóstico histológico de cáncer de cérvix.
- Derivación percutánea de la vía urinaria en el Instituto Nacional de Cancerología realizada en el periodo comprendido entre mayo de 2012 a mayo de 2016.

4.3.2 Criterios de exclusión

- Presencia de tumores sincrónicos, metacrónicos u otras patologías que puedan influir en el origen de la obstrucción ureteral.
- Para el componente prospectivo pacientes que no deseen participar en el estudio.

4.4 Variables

Para los modelos multivariados, asumiendo un número probable de 80 eventos, se definió el siguiente listado de variables principales independientes: edad, índice de comorbilidad, complicaciones, reintervenciones, infecciones urinarias, antibioticoterapia empírica inicial y funcionalidad. Como variables dependientes se incorporarán en cada modelo los tiempos hasta el desenlace particular.

Tabla 4.1: Variables significativas

NOMBRE	DEFINICIÓN	TIPO	MEDIDA
Edad	Edad en años cumplidos	Discreta	Tiempo en años
Estado civil	Estado civil	Nominal	Soltera Unión Libre Casada Separada Viuda
Escolaridad	Grado de educación	Categórica	Analfabeta Primaria Secundaria Técnico Universitario Otros
Régimen de afiliación	Tipo de afiliación al sistema de salud	Nominal	Subsidiado Contributivo Vinculado Especial Particular Ninguno
Estadio de la enfermedad	Estado de la enfermedad al momento del diagnóstico	Categórica	I IIA IIB IIIA IIIB IV

Tabla 4.1: Variables significativas (continuación)

NOMBRE	DEFINICIÓN	TIPO	MEDIDA
Índice de Comorbilidad de Charlson	Tenía el paciente una alta comorbilidad	Categórica	0= >3 Alta comorbilidad 1= <2 baja comorbilidad
Tiempo entre el diagnóstico y la nefrostomía	Tiempo en horas entre el diagnóstico de compresión ureteral y la realización de la nefrostomía	Discreta	Tiempo en días
Complicaciones	Complicaciones posteriores al procedimiento - Hematuria - Desplazamiento catéter - Sangrado que requiera transfusión - Lesión de órganos adyacente - Muerte	Categórica	0= Ninguna
			1= Si
Reintervenciones	La paciente tuvo reintervenciones de la nefrostomía	Categórica	0= No
			1= Sí
Infecciones urinarias	Número de infecciones del paciente posteriores al procedimiento	Discreta	Número de infecciones
Cumplimiento de criterios de infección urinaria	<p>Criterio 1: Paciente con catéter urinario desde al menos 2 días antes del inicio de los síntomas + Cultivo positivo con $>10^5$ UFC/ml con ≤ 2 microorganismos aislados + Presencia de ≥ 1 de los siguientes signos y síntomas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Temperatura $>38^\circ\text{C}$ • Dolor suprapúbico • Dolor en ángulo costovertebral 	Categórica	0= No
			1= Si
	<p>Criterio 2: Paciente quien tuvo una sonda vesical que fue retirada dentro de las 24 horas antes del inicio de los síntomas + cultivo positivo con $>10^5$ UFC/ml con ≤ 2 microorganismos aislados + ≥ 1 de los siguientes signos y síntomas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Temperatura $>38^\circ\text{C}$ • Urgencia miccional • Frecuencia miccional • Disuria • Dolor suprapúbico • Dolor o sensibilidad en ángulo costovertebral 		

Tabla 4.1: Variables significativas (continuación)

NOMBRE	DEFINICIÓN	TIPO	MEDIDA
Fallecimiento	Fallecimiento del paciente durante el seguimiento	Dicotómica	0=No 1=Sí
Tiempo fallecimiento	Tiempo transcurrido en días entre la realización del procedimiento y el fallecimiento del paciente	Discreta	Tiempo en días
Índice Karnofsky	Puntaje entre 0 y 100 del paciente en la escala de karnofsky	Catagórica	Puntaje de la escala de Karnofsky
ECOG	Resultado de la escala ECOG del paciente	Catagórica	0=ECOG 1=ECOG 1 2=ECOG 2 3=ECOG 3 4=ECOG 4 5=ECOG 5
Quimioterapia	Recibió la paciente quimioterapia previa a la inserción de las nefrostomías	Dicotómica	0=No 1=Sí
Radioterapia	Recibió la paciente radioterapia previa a la inserción de las nefrostomías	Dicotómica	0=No 1=Sí
Enfermedad metastásica	Presencia o no de metástasis del cáncer	Dicotómica	0=No 1=Sí
Fístulas	Presencia o no de fístulas	Dicotómica	0=No 1=Sí
Uro y nefrolitiasis	Presencia o no de uro y nefrolitiasis	Dicotómica	0=No 1=Sí
Hidronefrosis	Grado de hidronefrosis reportada en imagen (TAC o ecografía)	Catagórica	1=Grado 1 2=Grado 2 3=Grado 3 4=Grado 4
Urgencia dialítica	Diagnóstico de urgencia dialítica definida con mínimo uno de los siguientes: sobrecarga de volumen que no responde a diuréticos, hipercalemia refractaria, acidosis metabólica refractaria, síntomas urémicos (encefalopatía o pericarditis o diátesis hemorrágica urémica).	Dicotómica	0=No 1=Sí
Resolución de la urgencia dialítica	Mejoría de los criterios que llevaron a diagnosticar la urgencia dialítica	Dicotómica	0=No 1=Sí
Creatinina	Valor de la creatinina en mg/dl, tomado al diagnóstico de FRA, 24 horas después del procedimiento y 48 horas después.	Continua	Valor de creatinina
Nitrógeno ureico	Valor del nitrógeno ureico en mg/dl, tomado al diagnóstico de FRA, 24 horas después del procedimiento y 48 horas después.	Continua	Valor del nitrógeno ureico
Albúmina	Valor de la albúmina en gr/dl previa al procedimiento en	Continua	Valor de la albúmina
Sodio	Valor del sodio en mEq/Lt previa al procedimiento en	Continua	Valor del sodio

Tabla 4.1: Variables significativas (continuación)

NOMBRE	DEFINICIÓN	TIPO	MEDIDA
Realización de curaciones de las nefrostomías	Número de curaciones del paciente posteriores al procedimiento	Discreta	Número de curaciones
Duración de la hospitalización posterior a la nefrostomía	Cantidad total de días que el paciente está hospitalizado luego de realizar la nefrostomía por causas consideradas asociadas a la nefrostomía: infección urinaria, desplazamientos de la sonda de nefrostomía, obstrucción de la sonda de nefrostomía.	Discreta	Número de días
Hospitalización posterior	Número de hospitalizaciones del paciente posteriores al procedimiento	Discreta	Número de hospitalizaciones
Causa de la hospitalización	Patología que causó la hospitalización del paciente posterior a la nefrostomía	Categórica	0=No hospitalizado 1=Infección urinaria 2=Desplazamientos de la sonda de nefrostomía 3=Obstrucción de la sonda de nefrostomía. 4=Otros procesos infeccioso 5=Descompensación de otras patologías crónicas 6=Progresión del cáncer 7=Otras

4.5 Recolección de la información

La captación de las pacientes se realizó con ayuda del grupo de planeación del INC, quienes generaron un listado de las pacientes con diagnóstico de cáncer de cuello uterino y que además se les hubiese realizado pielografía, nefrostomía percutánea o recambio de tubo de nefrostomía durante las fechas de interés. Posteriormente se aplicaron los demás criterios de inclusión y exclusión descritos en la sección “Población a estudio”

Adicionalmente se realizó búsqueda activa a través de los registros de los servicios de consulta externa, hospitalización, urgencias y radiología intervencionista, verificando todas aquellas mujeres que cumplieran con los criterios de inclusión.

Se creó un instrumento de recolección de datos inicial y uno seguimientos en REDCapTM donde se consignaron todas las variables de interés a través de un sistema de doble digitación independiente, con posterior cruce de las bases de datos y corrección de las inconsistencias.

El instrumento inicial se diligenció teniendo en cuenta los datos en relación con la primera nefrostomía realizada en el INC, los seguimientos fueron realizados mensualmente a partir de esa nefrostomía y finalizaron al retiro del dispositivo, al fallecer o completar 12 meses de seguimiento. Los desenlaces en relación a morbilidad fueron tomados en este periodo de tiempo.

En cuanto al diagnóstico de infección urinaria asociada a la nefrostomía se tuvieron en cuenta los criterios del CDC para infección del tracto urinario asociada a catéter (41): Utilización de catéter en vía urinaria >2 días o retirado antes del inicio sintomático con al menos uno de los siguientes síntomas o signos: Fiebre: $T > 38,0^{\circ}\text{C}$, dolor suprapúbico, dolor en el ángulo costovertebral, urgencia urinaria, poliuria, disuria, urocultivo positivo.

El urocultivo se procesó en el sistema PhoenixTM 100 y la interpretación de los perfiles fenotípicos de resistencia se hizo de acuerdo a las normas del CLSI vigentes para la fecha en que se realizó el aislamiento.

La mortalidad fue evaluada para el periodo de un año posterior a la realización por primera vez de la derivación percutánea de la vía urinaria independientemente si el procedimiento fue realizado o no en el INC y con esta información se determinó el tiempo de supervivencia posterior a la realización del mismo. Es necesario aclarar que la fecha de fallecimiento se tomó de los certificados de defunción, del registro en la historia clínica y en las pacientes en que no se contó con dicha información se investigó la fecha la resolución en la cual su documento de identidad fue cancelado por muerte. Quienes fallecieron después del periodo de 12 meses de seguimiento se consideraron vivas. Para determinar la causa principal del fallecimiento se desarrolló un método Delphi de consenso de expertos constituido por 2 médicos infectólogos y 2 médicos internistas. Se asignaron los casos de manera independiente a un especialista en medicina interna y a un especialista en infectología; cada uno realizó el análisis del caso adjudicado y estableció la causa de fallecimiento basándose en la historia clínica y posteriormente se evaluó la concordancia entre los dos hallazgos. En los casos en que el resultado fue diferente se realizó un análisis interdisciplinario para tratar de llegar a un consenso y los casos en que definitivamente no

se logró un criterio unificado se llevaron a evaluación por un especialista en ginecología oncológica, quien definió la causa de la muerte basado en toda la información aportada.

4.6 Análisis estadístico

El análisis estadístico en su componente descriptivo se basó en las medidas de tendencia central así: medias o medianas junto con sus correspondientes medidas de dispersión en el caso de variables continuas, y proporciones en el caso de variables categóricas. Los estimadores de frecuencia se abordan como prevalencias con intervalos de confianza del 95%.

Para el caso del cálculo de prevalencias de mortalidad, complicaciones, infecciones urinarias y hospitalización, se tomará el número de casos para cada situación específica sobre la población estudio por 100. Los patrones de mortalidad serán abordados descriptivamente mediante la estimación de funciones de supervivencia y se graficarán con el método de Kaplan-Meier. Las pruebas de hipótesis relacionadas con coeficientes de regresión serán evaluadas como pruebas a dos colas y se utilizará un nivel de significación del 5%. Para los modelos multivariados, asumiendo un número probable de 80 eventos, se propone el siguiente listado de variables independientes: edad, estadio de la enfermedad, reintervenciones, infecciones urinarias, niveles de albúmina, niveles de sodio, tratamiento con quimioterapia previa y Escala de Ecog. Como variable dependiente se incorporará en cada modelo los fallecimientos. Los análisis se realizaron con el programa Stata 13 y Epiinfo 7.

4.6.1 Variables del estudio

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

- Mortalidad por cualquier causa: Mortalidad global en pacientes con cáncer de cuello uterino por todas las causas.
- Prevalencia de complicaciones: Número de casos en que se presentaron complicaciones asociadas la derivación de la vía urinaria.
- Prevalencia de reintervenciones: Número de veces en que fue necesario repetir la

derivación percutánea de la vía urinaria.

- Prevalencia de infecciones urinarias: Número de casos en que se presentaron infecciones urinarias asociadas a la derivación percutánea de la vía urinaria.

4.7 Buenas prácticas clínicas

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

4.8 Consideraciones éticas

Este estudio obedece las normas éticas de la investigación en seres humanos establecida por la Asociación Médica Mundial, de acuerdo con la Declaración de Helsinki en donde se dispone que la investigación biomédica en seres humanos sólo puede ser realizada por personas calificadas bajo la supervisión de un profesional médico competente (art. 395). En esta investigación se preservaron con exactitud los datos de los resultados obtenidos, y se garantizó la protección de los datos recolectados y se utilizó solo para fines académicos y de investigación.

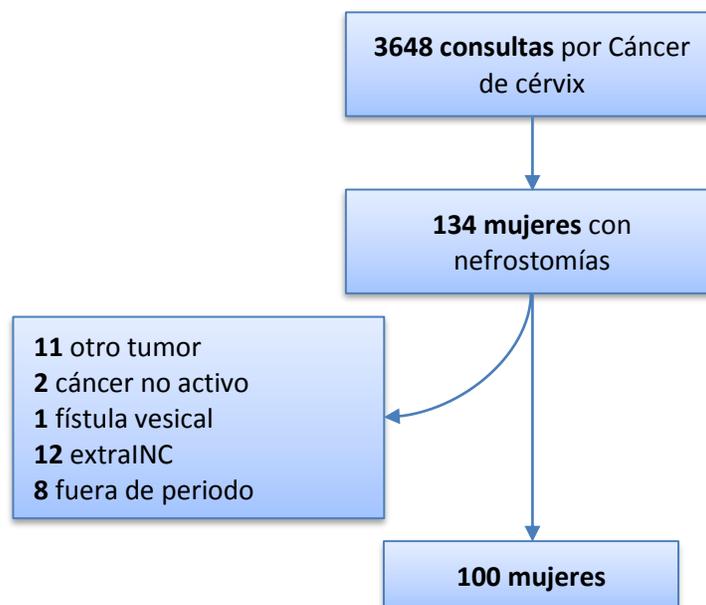
Adicionalmente, según la resolución No. 008430 de 1993 del Ministerio de Salud, Sección título II, capítulo 1; artículo 11, dadas las características del estudio en el que los datos fse obtuvieron a partir de historias clínicas y que no se realizaron intervenciones médicas, se consideró que la investigación no representaba riesgos ni potencial de daño biológico, psicológico o social. Por tanto, se obtuvo el consentimiento informado verbal de las personas incluidas en el trabajo, sin necesidad de la firma del mismo, previa autorización del comité de ética de la Institución. Así mismo fue presentado y aprobado por el Comité de ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia.

5. Resultados

Posterior a la búsqueda realizada en el sistema SAP de historias clínicas, se identificaron 3648 pacientes con cáncer de cuello uterino que acudieron al servicio de consulta externa del INC entre mayo de 2012 y mayo de 2016. De ellas, 134 tenían derivación percutánea de la vía urinaria.

Se excluyeron 12 pacientes debido a que el motivo de la intervención fue distinto al cáncer de cuello uterino (11 por otro tumor y 1 por fístula vesicouterina), 2 por inactividad del cáncer al momento de la nefrostomía y 20 porque a pesar que el procedimiento se solicitó en el periodo indicado en los criterios de inclusión, finalmente se realizó de forma extrahospitalaria (12 pacientes) o fuera del tiempo establecido (8 pacientes). El proceso de selección de pacientes se esquematiza en la figura 5.1.

Figura 5.1: Proceso de selección de pacientes



La edad de la población estudio se encontró entre 27 años y 77 años con una media de 50,34 años y una desviación estándar (SD) de 12,26; el 75% de las pacientes son menores de 60 años. En cuanto al estado civil, un 34% de los casos está en unión libre y le siguen en frecuencia soltera con un 29%, casada en un 15%, separada el 13% y viuda un 9%. Las pacientes proceden en un 90% del área urbana y su grado de escolaridad es para el 41% de ellas básica primaria, con sólo 5% con nivel superior al bachillerato. Pertenecen en el 73% de los casos al régimen subsidiado, un 23% al contributivo, 2% al régimen especial, 1% vinculadas y 1% particular.

Al momento del diagnóstico se encontró que el 50% estaban en estadio IIIB, el 24% IV y el 11% IIB; sólo un 15% fue diagnosticada en estados tempranos de la enfermedad. Adicionalmente en el 42% de los casos se documentó algún tipo de metástasis al ingreso al INC, lo anterior evidencia que la población de mujeres con cáncer de cérvix que reciben atención en la institución son en su mayoría mujeres con estadios avanzados de la enfermedad y cuyas opciones de tratamiento son limitadas. De estas pacientes el 42% habían recibido algún esquema de tratamiento con quimioterapia antes de la derivación de la vía urinaria y el 51% había recibido radioterapia.

Las características demográficas de la población estudio se resumen en la tabla 5.1.

Tabla 5.1: Características demográficas

Característica	Proporción (n)	IC al 95%
Edad		
Media	50 años	(47,9 – 52,77)
< 35 años	9% (9)	
> 65 años	14% (14)	
Estado civil		
Unión libre	34% (34)	(24,82-44,25)
Soltera	29% (29)	(20,82-38,93)
Casada	15% (15)	(8,65 - 23,53)
Separada	13% (13)	(7,11 - 21,2)
Viuda	9% (9)	(4,2 - 16,4)
Procedencia		
Rural	10% (10)	(4,9 - 17,62)
Urbana	90% (90)	(82,38 - 95,1)
Escolaridad		
Analfabeta	5% (5)	(1,64 - 11,28)
Primaria	41% (41)	(31,26 - 51,29)
Secundaria	23% (23)	(15,17 - 32,49)
Técnica	4% (4)	(1,10 - 9,93)
Universitario	1% (1)	(0,03- 5,45)

Tabla 5.1: Características demográficas (continuación)

Característica	Proporción (n)	IC al 95%
Régimen		
Contributivo	23% (23)	(15,17 - 32,49)
Especial	3% (3)	(0,24 - 7,04)
Particular	1% (1)	(0,03 - 5,45)
Subsidiado	73% (73)	(63,2 - 81,39)
Vinculado	1% (1)	(0,03 - 5,45)
Estadio		
I	14% (14)	(7,87 - 22,37)
IIA	1% (1)	(0,03 - 5,45)
IIB	11% (11)	(5,62 - 18,83)
IIIB	50% (50)	(39,83 - 60,17)
IV	24% (24)	(16,02 - 33,7)
Quimio Previa		
Si	42% (42)	(47,7 - 67,8)
No	58% (58)	(32,2 - 52,29)
Radio Previa		
Si	51% (51)	(40,8 - 61,4)
No	49% (49)	(38,8 - 59,2)

Para evaluar el grado de co-morbilidad en este grupo de pacientes se realizó la evaluación y cálculo del índice de Charlson de acuerdo con las características clínicas al momento de la nefrostomía en el INC. Se encontraron dentro de las comorbilidades el infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad vascular periférica, enfermedad cerebrovascular, colagenosis, enfermedad hepática, diabetes mellitus y enfermedad ácido péptica. El 86% de las pacientes presentaron un índice mayor a 3 y el 14% entre 2 y 3; representando un alto riesgo de mortalidad.

Con respecto al estado funcional se evaluó la escala ECOG (East Cooperative Oncology Group) encontrando que el 19% de las pacientes tenían un ECOG de 1, el 31% 2, el 27% 3 y 22% puntaje de 4; es decir, que cerca de la mitad de las pacientes requieren un soporte permanente para realizar sus actividades de la vida cotidiana debido a una funcionalidad limitada. Igualmente se evaluó el índice de Karnofsky el cual encontró una funcionalidad del 100% en el 11% de los casos, 90% en el 14%, 80% en el 17%, 70% en el 18% y 60% o menos en el 40% de las pacientes, relacionándose adecuadamente con el ECOG.

Adicional al estado clínico de las pacientes y su funcionalidad es importante evaluar el impacto general que ha causado la enfermedad, pues de esto dependen la respuesta al tratamiento y las complicaciones de la derivación; para ello se toman los niveles de albúmina con indicador indirecto. En el grupo de estudio se analizó tal medición

encontrando una albúmina media de 2,90 mg/dl con SD 0.98 y un IC al 95% (2,71 – 3,1), evidenciando de esta manera una depleción importante en los niveles. Al finalizar el año de seguimiento se realizó un registro de los niveles de albúmina encontrando en promedio una disminución de 0,32 mg/dl con una SD 0,528 y un IC al 95% (1,13-2,16), dicho decremento refleja la depleción proteica secundaria a la neoplasia, su tratamiento y complicaciones.

Por otra parte, los bajos niveles de sodio han sido descritos como un factor asociado a mal pronóstico, por lo que se evaluaron estos niveles en la población sujeto de estudio encontrando una media de 135,77 con SD 5,43 y un IC al 95% (134,5-137); sin embargo, existen unidades muestrales con hiponatremia y serán analizadas en relación al desenlace de fallecimiento.

En cuanto a la derivación percutánea de la vía urinaria el 58% de las nefrostomías de primera vez fueron realizadas en el Instituto Nacional de Cancerología y el 42% fueron extra-institucionales, en cuanto a la posición de las mismas fueron en su mayoría bilaterales en un 57% de los casos, seguido de derecha en un 30% e izquierda en el 13% de las pacientes. El 81% de los casos cursó con hidronefrosis al momento de la realización del procedimiento y en cuanto a la severidad de la misma se encontraron en grado 4 al 22% de las pacientes, en grado 3 al 24%, en grado 2 al 23% y en grado 1 al 3%, en un 28% de los casos no fue posible establecer el grado de hidronefrosis al momento del procedimiento, sin embargo, en más del 40% de los casos la intervención se llevó a cabo con grados importantes de hidronefrosis.

Para evaluar el compromiso de la función renal al momento de la derivación de la vía urinaria se analizaron los niveles de creatinina, encontrando una mediana de 2,41 mg/dl con una rango intercuartílico (RQ) de 3,875, lo anterior representa el importante compromiso de la función renal secundaria a la obstrucción de la vía urinaria, estos niveles se encuentran elevados y representan una disfunción renal probablemente grado 2 o 3 dependiendo del peso de las pacientes, más aun partiendo del hecho que este grupo poblacional maneja niveles de creatinina bajos en condiciones normales como consecuencia de la atrofia muscular que desarrollan secundaria a la neoplasia. En un 13% de los casos la intervención se llevó a cabo en el contexto de urgencia dialítica con una

adecuada respuesta al tratamiento, es por ello que de ellas tan sólo el 4% fueron llevadas a hemodiálisis.

Adicionalmente otras manifestaciones clínicas pueden reflejar de manera indirecta el impacto de la neoplasia como es el desarrollo de fístulas y otras condiciones renales que pueden empobrecer la respuesta al tratamiento como es la urolitiasis, en la población estudio se documentó que un 21% de los casos cursaba con el desarrollo de fístula y un 4% con nefrolitiasis o urolitiasis.

En general la derivación es un procedimiento seguro con bajo riesgo de complicaciones y falla terapéutica, en las nefrostomías realizadas en el INC se documentó un 4% de complicaciones relacionadas directamente con el procedimiento siendo específicamente la presentación de hematuria, pero en la totalidad de los casos fue auto-limitada, no requirió intervenciones adicionales ni fue la causa de ninguno de los fallecimientos documentados.

La mediana del tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el desarrollo de la nefropatía de origen obstructivo fue de 264,5 días con RQ de 590,5; se encuentran valores negativos debido a que en algunas pacientes el cáncer de cérvix debutó con la nefropatía obstructiva, se realizó la nefrostomía y posteriormente se obtuvo el resultado de la biopsia confirmando la neoplasia. La mediana de tiempo entre el diagnóstico de la uropatía y la intervención derivativa fue de 15 días con un RQ de 65 y un valor mínimo de 0 y un máximo de 865, en el 75% de las pacientes se realizó antes del día 67. Esta información es criterio de calidad en la atención y refleja la gran variación en la misma pues si hay pacientes con tiempos tan cortos como el mismo momento del diagnóstico hay otros a más de 800 días.

El seguimiento se realizó por un periodo de tiempo de 1 año a partir de la fecha de realización de la primera nefrostomía o reintervención en el INC, mediante seguimiento en historia clínica del periodo de tiempo previo al ingreso al estudio y seguimiento telefónico a aquellas pacientes que no habían completado el primer año de nefrostomía al momento de su ingreso al estudio. Se evaluaron condiciones como el requerimiento de hospitalizaciones, reintervenciones, el desarrollo de complicaciones y la mortalidad.

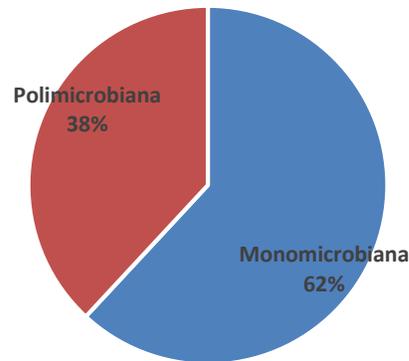
Durante el año de seguimiento la prevalencia de hospitalización fue del 57% con un promedio de estancia de 20,71 días con una SD 19,81 y un IC al 95% (15,4 – 26,02).

Dentro de las causas de hospitalización se encuentran en un 57,89% la infección de vías urinarias, disfunción renal en un 5,26%, obstrucción de la nefrostomía en el 3,51%, trombosis venosa profunda en el 3,51%, fístula en el 3,51% e hipercalcemia maligna en un 3,51% y otras causas 22,81%. Se evidencia claramente que el principal motivo de hospitalización como tal es la infección urinaria, posteriormente se mostrará que en todos los casos no se cumplen los criterios de IVUACU teniendo en cuenta la alta incidencia de colonización de los dispositivos urinarios.

En cuanto a la morbilidad durante el periodo de seguimiento el 60% de las pacientes presentó algún tipo de complicación relacionada con la presencia de la nefrostomía dentro de las cuales se encuentra la infección de vías urinarias complicada en el 41% de las pacientes, la reaparición o el desarrollo de hidronefrosis contralateral en un 29,59%, la aparición de litiasis en el 4,08% de los casos y el desarrollo de fístulas en un 20,41% de los casos.

De las pacientes el 57% requirió algún tipo de reintervención durante el año de seguimiento y las causas identificadas como motivo para la realización de las mismas fueron un 29,31% cambio de tubo de nefrostomía programado, el 28,07% se realizó por obstrucción de la nefrostomía, un 21,05% fueron secundarias al desarrollo de infección urinaria, el 14,04% por desplazamiento y un 5,26% por hidronefrosis. Sólo en una de las cien pacientes estudiadas la causa de intervención fue el retiro de la nefrostomía por resolución de la uropatía.

En el grupo de estudio la principal complicación fue la infección de vías urinarias. Durante el año de seguimiento la prevalencia de infección urinaria durante el año de seguimiento fue del 41% con un total de 63 episodios, es decir que un grupo de pacientes presentó más de un episodio durante el seguimiento, es así como el 4,8% de las pacientes desarrollo más de 3 episodios durante el tiempo de seguimiento. De los episodios 39 fueron monomicrobianos (62%) y 24 polimicrobianos (38%) (figura 5.2), con una tasa de infección de 1.9 infecciones por 100 días catéter. El 56% de los episodios fue clasificado como primer episodio, 27% como reinfección y 16% como recaída.

Figura 5.2: Clasificación de las infecciones urinarias asociadas a dispositivo

Es importante aclarar que 33% de las pacientes ingresó al procedimiento con diagnóstico de infección de vías urinarias, sin embargo, para el análisis de la frecuencia de las infecciones se consideraron los episodios nuevos a partir de la intervención. La mediana de tiempo desde el implante de la nefrostomía hasta el primer episodio de IVU fue de 57 días con un RQ de 91, es decir que los primeros episodios de infección urinaria se presentaron en los primeros dos meses.

En cuanto a la etiología de las infecciones se documentó que el 25% de las mismas fue causada por *E coli*, seguida por *P. mirabilis* en el 19%, *K. oxytoca* y *K. pneumoniae* en el 16% y *P. aeruginosa* en el 14%, mientras que *S. aureus* fue identificado sólo en el 6% de los casos.

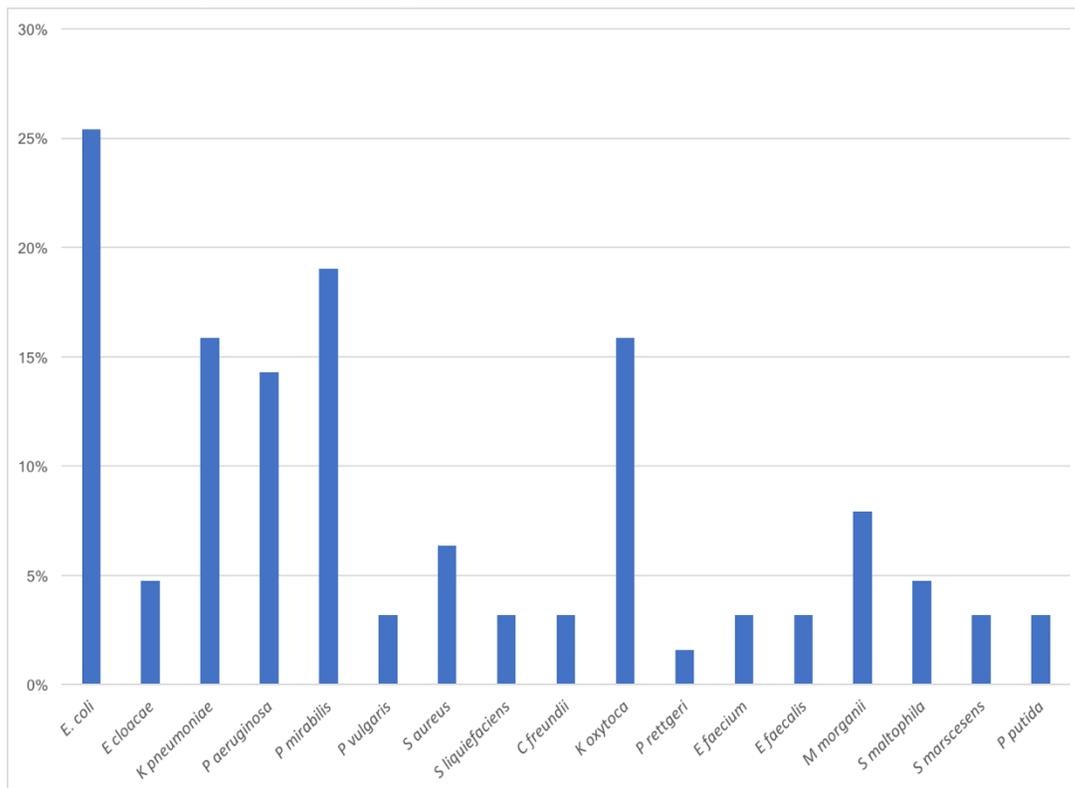
Lo anterior evidencia que el germen causal más frecuente es un germen de adquisición en la comunidad y no hay diferencia con la etiología principal de las infecciones no complicadas y no asociadas a dispositivos urinarios sin embargo llama la atención la frecuencia de gérmenes no típicos de alto impacto clínico.

La distribución etiológica se presenta en la figura 5.3.

Para el análisis del perfil de susceptibilidad de los microorganismos presentes en urocultivos se agruparon los mismos de acuerdo con sus características microbiológicas así: enterobacterias, bacilos Gram negativos no fermentadores y cocos Gram positivos; de igual forma, las enterobacterias fueron divididas en los grupos de estudio descritos en la

literatura (grupo 1 al 4). Cabe mencionar que no se encontraron gérmenes del grupo 4 en ningún aislamiento.

Figura 5.3: Etiología de las IVU asociada a dispositivo



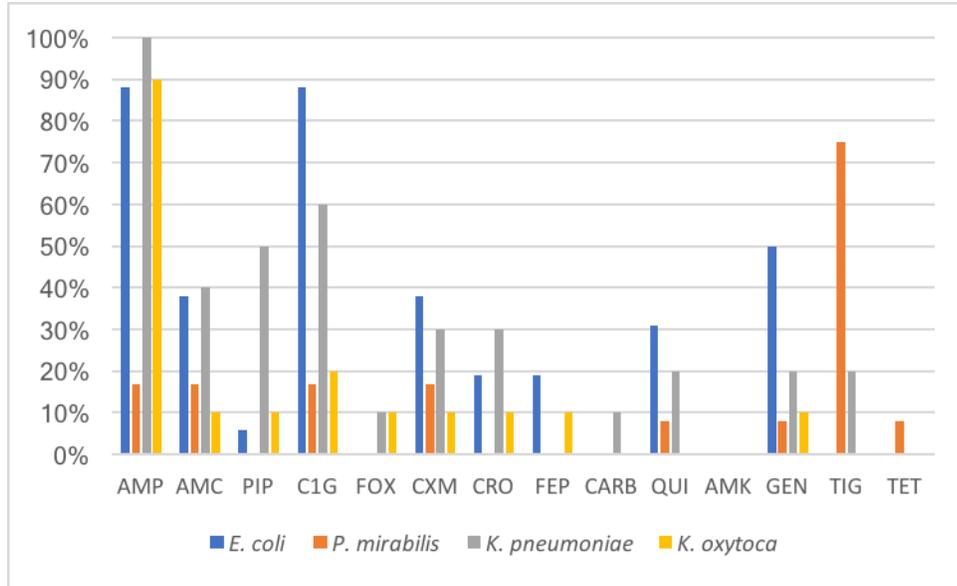
En el grupo de las enterobacterias se encontró un fenotipo de resistencia AmpC en el 26%. Es de destacar que la *E. coli* muestra un perfil de resistencia importante a la ampicilina, cefalosporinas de primera generación, gentamicina y quinolonas, con un hallazgo de resistencia a piperacilina tazobactam. El 50% de las cepas de *K. pneumoniae* presentan resistencia a piperacilina tazobactam e incluso un 10% a carbapenémicos.

P. aeruginosa muestra un espectro de resistencia amplio que incluye piperacilina tazobactam y carbapenémicos. Igualmente, se documentó resistencia del 50% para cefalosporinas, gentamicina y TMP en los aislamientos de *P. putida* así como resistencia de casi 70% a ceftazidima y 30% para TMP y quinolonas en *S. maltophilia*.

Entre los cocos Gram positivos no se evidenciaron gérmenes meticilino resistentes, *S. aureus* tiene susceptibilidad de 100% a oxacilina y vancomicina y *E. faecium* muestra resistencia intermedia a ampicilina tal como se comporta en la población general.

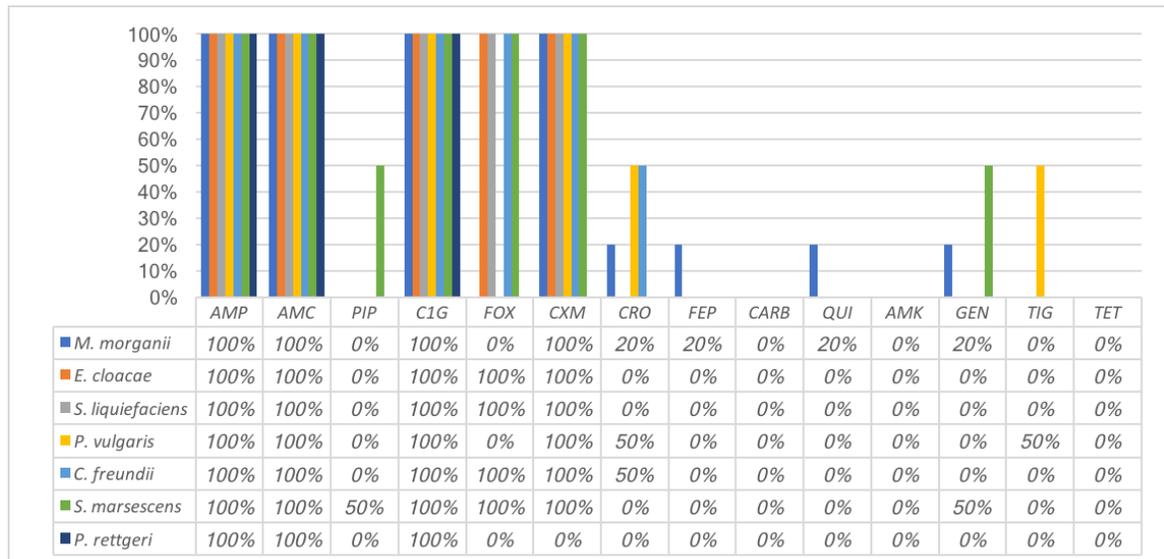
Los perfiles de resistencia en urocultivos se muestran en las figuras 5.4 a 5.7.

Figura 5.4: Perfil de resistencia de enterobacterias de grupo 1 y 2 en urocultivos



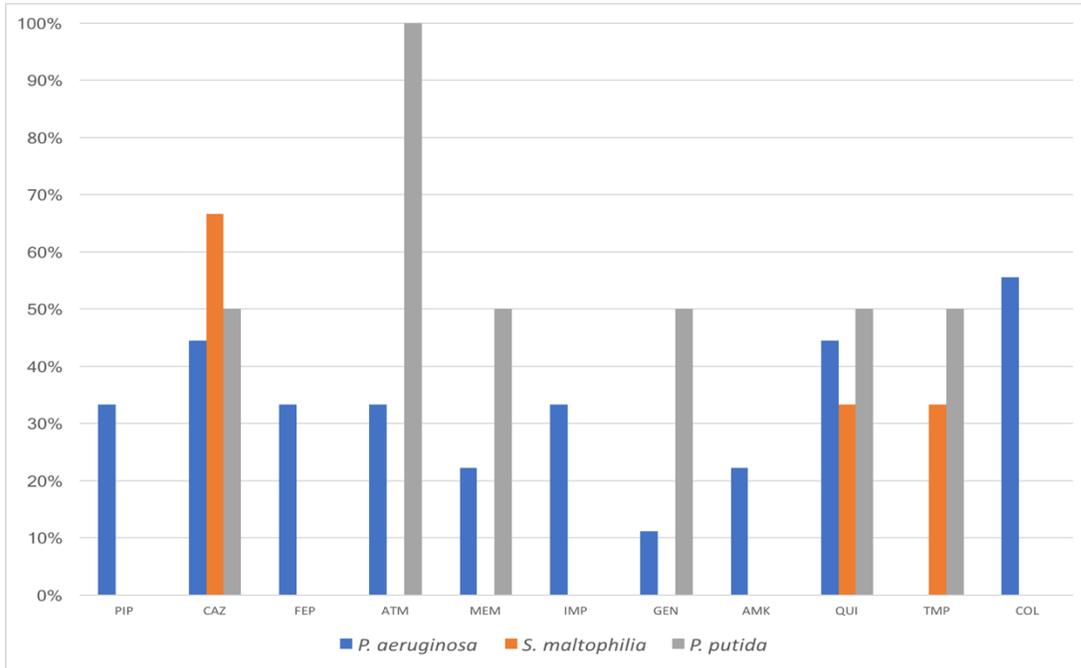
AMP: ampicilina, AMC: amoxicilina-clavulanato, C1G: cefalosporinas de primera generación, CXM: cefuroxima, CRO: ceftriaxona, FEP: cefepime, CARB: carbapenémicos, QUI: quinolonas, AMK: amikacina, GEN: gentamicina, TIG: tigeciclina, TET: tetraciclina.

Figura 5.5: Perfil de resistencia de enterobacterias del grupo 3 en urocultivos



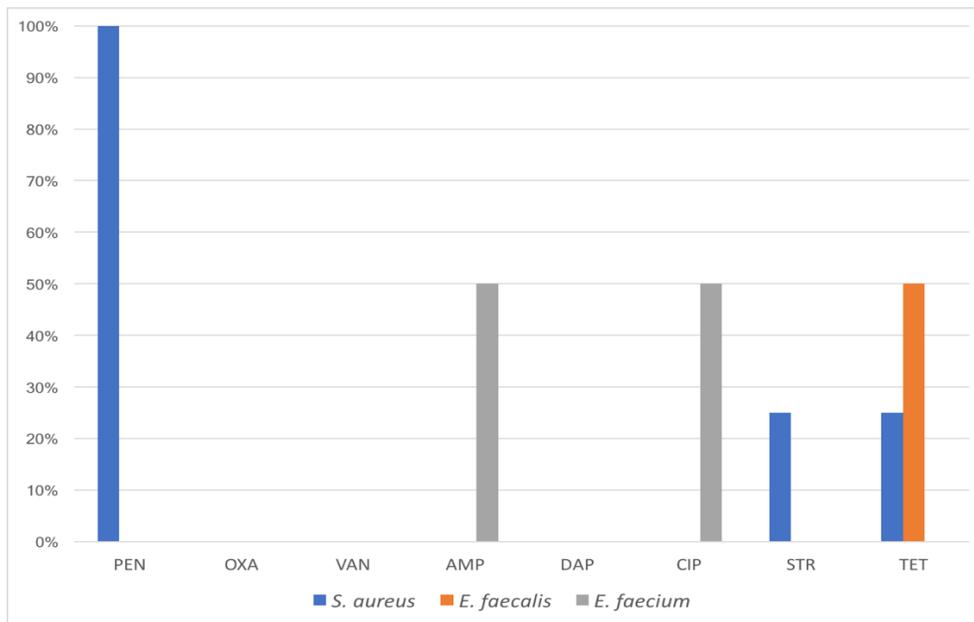
AMP: ampicilina, AMC: amoxicilina-clavulanato, C1G: cefalosporinas de primera generación, CXM: cefuroxima, CRO: ceftriaxona, FEP: cefepime, CARB: carbapenémicos, QUI: quinolonas, AMK: amikacina, GEN: gentamicina, TIG: tigeciclina, TET: tetraciclina.

Figura 5.6: Perfil de resistencia de bacilos Gram negativos no fermentadores en urocultivos



PIP: piperacilina, CAZ: ceftazidima, FEP: cefepime, ATM: aztreonam, MEM: meropenem, IMP: imipenem, GEN: gentamicina, AMK: amikacina, QUI: quinolonas, TMP: trimetoprim-sulfametoxazol, COL: colistina.

Figura 5.7: Perfil de resistencia de cocos Gram positivos en urocultivos



PEN: penicilina, OXA: oxacilina, VAN: vancomicina, AMP: ampicilina, DAP: daptomicina, CIP: ciprofloxacina, STR: estreptograminas, TET: tetraciclina.

En las pacientes estudiadas se documentaron 10 episodios de bacteriemia de las cuales el 60% fueron monomicrobianas y el 40% polimicrobianas. Los gérmenes aislados en sangre fueron *E. coli* en 30% de los casos, *P. aeruginosa*, *E. cloacae*, *K. oxytoca*, en 20% y *K. pneumoniae*, *C. freundii*, *P. mirabilis*, *S. constellatus* y *S. aureus* en 10% de los casos. De importancia mencionar que en sangre tuvo lugar el aislamiento del único *S. aureus* meticilinoresistente.

En el análisis de supervivencia se encuentra un total de 831.37 meses de seguimiento que se encontró entre 0.27 y 12 meses. Durante el año de seguimiento la prevalencia de mortalidad fue del 52%, para una tasa de 6,3 muertes por 100 pacientes-mes (IC95%: 4.8 a 8.2), la mediana de supervivencia general fue de 327 días (10,9 meses) con un RQ de 248. En el caso de la mediana de tiempo de supervivencia en las pacientes fallecidas de 119 días (3,9 meses) con un RQ de 155,5. La función de supervivencia de Kaplan-Meier se muestra en la figura 5.8 y en la figura 5.9 se presenta el estimador de peligro.

La figura 5.8 evidencia una supervivencia a 12 meses del 48% de los casos sujeto de estudio, con una tendencia de comportamiento en descenso de la supervivencia con relación al tiempo. En la figura 5.9 puede verse que hay dos picos de riesgo, el primero aproximadamente a los 3 meses y el segundo a los 9.

Figura 5.8: Función de supervivencia de Kaplan-Meier

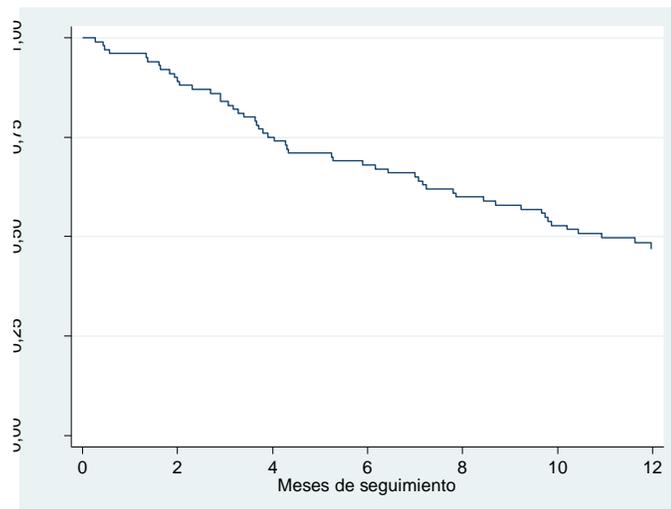
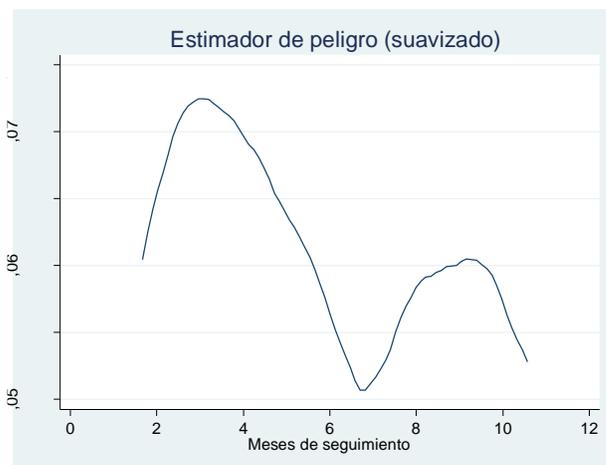


Figura 5.9: Estimador de Peligro



Al realizar el análisis de la causa de muerte no fue posible establecer la misma en el 50% de los casos por cuanto las pacientes no fallecieron en la institución de tal manera que no fue posible realizar el análisis de mortalidad. De esta manera no es posible realizar un análisis de factores asociados a la mortalidad específica. Sin embargo, se describen las principales causas identificadas en la población que se analizó encontrando que la principal causa de fallecimiento identificada fue progresión de la enfermedad en un 32,69% de los casos, seguida por sepsis urinaria en el 7,69%, sepsis de otro origen en 3,85% e insuficiencia renal en el 1,92%. Con toda la información anterior se realiza el análisis bivariado con el fin de establecer probables factores asociados a la mortalidad y morbilidad en el grupo de estudio.

No se encontró asociación estadísticamente significativa entre la edad y el fallecimiento ni para las pacientes mayores de 35 años OR= 0,85 IC al 95% (0,21-3,38) $p=0,41$, ni para mayores de 65 años OR= 1,0 IC al 95% (0,32 – 3,09) $p=0,5$, estos son los puntos de corte de edad de riesgo descritos en la literatura. Al parecer existen otros factores que prevalecen sobre la edad en este grupo de pacientes. Así mismo no se encontró asociación estadísticamente significativa con el grado de escolaridad OR= 0,70 IC al 95% (0,46-1,05) $p=0,09$, la procedencia OR= 1,43 IC al 95% (0,37-5,40) $p=0,53$ el estado civil de las pacientes OR= 1,26 IC al 95% (0,89-1,80) $p=0,188$ ni con el régimen de afiliación OR= 1,84 IC al 95% (0,87-3,87) $p=0,105$. En relación al estadio de la enfermedad se encontró un OR= 2,62 con un IC al 95% (1,033 – 6,64) y un valor de $p= 0,043$, considerándose que

los estadios IIIB y IV de la enfermedad pueden ser un factor asociado al fallecimiento con una probabilidad 2,62 comparado con los estadios tempranos.

Al analizar el impacto de la funcionalidad de la paciente partiendo de las mediciones del índice de Karnofsky considerando mayor riesgo cuando es menor e igual al 50% se obtiene un OR= 0,79 IC al 95% (0,29-2,16) $p=0,65$ y realizando la evaluación a través de la escala ECOG OR= 1,00 IC al 95% (0,39-2,56) $p=0,98$. Ninguno de los dos hallazgos son estadísticamente significativos indicando que en este grupo de estudio el estado función al parecer no implica cambios en el resultado en cuanto a mortalidad.

Al evaluar las comorbilidades de la paciente a través del índice de Charlson se encontró un OR=2,16 con IC al 95% (0,671-7,00) $p=0,196$, que no es estadísticamente significativo, es decir que la relación entre el índice de comorbilidad mayor a 3 y el fallecimiento no se considera estadísticamente significativo.

Según la literatura la hipoalbuminemia constituye un predictor de mal pronóstico, es por ello que se realiza el análisis en la población estudio considerando hipoalbuminemia niveles de albúmina inferiores a 3 mg/dl al realizar el análisis bivariado se encuentra una asociación estadísticamente significativa con un OR = 5,05 con un IC al 95% (2,04 – 12,52) y un valor $p=0,000$, aunque el intervalo de confianza es amplio sugiere que las pacientes con hipoalbuminemia tienen una mayor probabilidad de fallecimiento durante el primer año de seguimiento, hallazgo que es plausible biológicamente pues condiciona un mayor riesgo de complicaciones.

Otro de los factores asociados con mal pronóstico documentados en la literatura es la hiponatremia, en el estudio se determinó punto de corte hiponatremia moderada a severa es decir niveles de sodio menores a 130 mg/dl. Al analizar estos datos no se encuentra una asociación estadísticamente significativa con OR= 2,10 IC al 95% (0,83-5,32) $p=0,11$.

Teniendo en cuenta que la principal complicación documentada fue la infección de vías urinarias se realiza el análisis bivariado con el fallecimiento encontrando una asociación estadísticamente significativa con OR=2,62 IC al 95% (1,147-5,99) $p=0,022$. Es decir que el desarrollo de infección urinaria impacta negativamente en la probabilidad de fallecimiento de las pacientes. Por otra parte, el análisis con la presentación de urgencia

dialítica reporta OR= 14,1 IC al 95% (1,75-113,21) p=0,013 sin embargo su IC es muy amplio.

En el estudio se encontró que las pacientes que recibieron quimioterapia previa tienen una menor probabilidad de fallecimiento OR= 0,37 IC al 95% (0,16 – 0,85) p=0,019; así mismo aquellas pacientes que recibieron radioterapia previo a la nefrostomía OR= 0,40 IC al 95% (0,18- 0,90) p=0,028. Considerando lo anterior las pacientes que recibieron alguna terapia para controlar la progresión de su enfermedad tendrían un mejor pronóstico.

Al analizar la asociación de las intervenciones con el fallecimiento se evidenció como un probable factor protector así OR= 0,31 IC al 95% (0,13 – 0,73) p=0,07, siendo esto plausible biológicamente pues el motivo de las re-intervenciones en su gran mayoría fue solucionar las complicaciones por obstrucción y cumplir con los cambios programados que evitan el desarrollo de las mismas.

Con el objeto de determinar los factores asociados a una mayor probabilidad de fallecimiento se realizó un análisis multivariado mediante la construcción de un modelo de regresión logística teniendo en cuenta no sólo la significancia estadística sino la significancia clínica de las variables, por lo cual se consideran las siguientes variables: edad, estadio de la enfermedad, escala de ECOG mayor e igual e 3, hipoalbuminemia, hiponatremia, Infección urinaria, quimioterapia previa y reintervenciones. En este modelo que incluye la albúmina, se observa que el estadio de la enfermedad dejó de tener significancia estadística, lo cual implica que previamente se comportaba como un factor de confusión.

Al corregir por las diferentes variables se encuentra que la hipoalbuminemia es un factor que se asocia con mayor probabilidad de fallecimiento en este grupo de pacientes con un OR= 4,67 IC al 95% (1,46 – 14,96) p= 0,009 así como la presentación de episodios de infección urinaria con un OR= 4,22 IC al 95% (1,42 – 12,57) p= 0,010, sin embargo, los IC son amplios. Como factores protectores se identifican el haber recibido tratamiento con quimioterapia previa a la derivación percutánea de la vía urinaria con un OR= 0,29 IC al 95% (0,102 – 0,836) p= 0,022 y la realización de reintervenciones con un OR= 0,21 IC al 95% (0,66 – 0,66) p= 0,008.

Tabla 5.2: Odds ratio estimadas con modelo de regresión

	OR	p	IC al 95%
Edad >35 años	1,53	0,64	(0,25 - 9,26)
Estadio IIB o Iv	1,92	0,26	(0,61 - 6,04)
ECOG >=3	0,31	0,08	(0,08 - 1,15)
Hipoalbuminemia	4,67	0,009	(1,4 - 14,9)
Hiponatremia	1,1	0,86	(0,32 - 3,82)
IVU	4,22	0,01	(1,42 - 12,59)
Quimio Previa	0,29	0,22	(0,10 - 0,83)
Reintervenciones	0,21	0,008	(0,661 - 0,662)

Los hallazgos del estudio indican que en la población de pacientes con cáncer de cérvix que desarrollan nefropatía post obstructiva y son llevadas a derivación percutánea de la vía urinaria, la quimioterapia previa y el ser llevada a reintervenciones son factores que disminuyen la probabilidad de fallecimiento mientras que la hipoalbuminemia y el curso de infecciones urinarias empobrece el pronóstico. Sin embargo, es necesario considerar las limitaciones del estudio que serán analizadas en el siguiente capítulo.

6. Discusión y conclusiones

6.1 Discusión

Este es un estudio analítico de cohorte bidireccional realizado en pacientes con cáncer de cérvix y derivación percutánea de la vía urinaria tratadas en el Instituto Nacional de Cancerología de mayo de 2012 a mayo de 2016, cuyo objetivo general es identificar la morbilidad y mortalidad asociada a nefrostomía y tiene como objetivos específicos caracterizar desde el punto de vista demográfico, clínico y microbiológico la población; estimar la mortalidad, la morbilidad y la prevalencia de infecciones.

Es necesario reconocer las limitaciones del estudio por cuanto no fue posible completar la muestra que inicialmente fue calculado y esto puede tener implicaciones en la exactitud de los resultados, aunque se considera también que al completar un número de 100 pacientes para el reclutamiento y seguimiento, el estudio tiene la fortaleza del tamaño muestral comparado con las series de estudios reportados en la literatura cuyo tamaño es marcadamente inferior.

Partiendo del diseño del estudio se considera que el estudio tiene probabilidad de sesgo de información por cuanto gran parte de la información se obtiene de los registros de la historia clínica de las pacientes, este documento en el INC se encuentra en el programa SAP y es posible consultarlo directamente en el sistema, lo cual puede controlar hasta cierto punto este sesgo.

Existe también la posibilidad de sesgo de mal clasificación por cuanto muchas de las pacientes con dispositivos en la vía urinaria están colonizadas por bacterias y no necesariamente su presencia es indicativa de infección, para el control de dicho sesgo se considera el diagnóstico de infección urinaria exclusivamente en aquellas pacientes que cumplen los criterios diagnósticos de IVU determinados por el CDC, descritos anteriormente en el marco teórico.

Por otra parte, teniendo en cuenta las limitaciones de la población que acude al Instituto así como su régimen de afiliación y los probables cambios de IPS, es posible que se presente sesgo de selección por pérdida de sujetos en el tiempo de seguimiento a un año. Adicionalmente se considera la presencia de sesgo de referenciación por cuanto los sujetos del estudio son pacientes del Instituto Nacional de Cancerología el cual es el centro nacional de referencia a donde se derivan los casos más complejos de las patologías oncológicas del país y por tanto puede no ser representativo de la población general.

Con base en los resultados del estudio es posible evidenciar que el grupo de pacientes que reciben tratamiento en el INC por cáncer de cérvix son mujeres con un amplio rango de edad, que pertenecen en su gran mayoría al régimen subsidiado y tienen escolaridad primaria. Se confirma igualmente el planteamiento inicial que a pesar de las campañas de prevención y diagnóstico temprano se siguen presentando pacientes en estadios tardíos de la enfermedad, IIIB y IV, sin evidenciar cambios en la distribución de la población respecto al estudio realizado en la institución por Cardona (3) hace 12 años.

En cuanto a la mortalidad la prevalencia encontrada en el estudio fue del 52% para una tasa de 6,3 muertes por 100 pacientes-mes (IC95%: 4,8 a 8,2) y la mediana de supervivencia general fue de 10,9 meses; la mortalidad es menor comparada con el estudio previo (3) e incluso con series internacionales donde se han documentado prevalencias tan altas como del 67% a 6 meses (20,26). Por otra parte se identificó que los meses de mayor riesgo de mortalidad son el 3 y el 9.

Igualmente se encontró una baja prevalencia de complicaciones relacionadas directamente con el procedimiento siendo del 4% mientras otros estudios la han reportado entre el 13.7% y 28% (21), a pesar de ello sí se encuentra coincidencia en que la principal complicación presentada es la hematuria. Se destaca que ninguno de estos episodios de sangrado fue la causa directa de fallecimiento hallazgo cercano a lo descrito en la literatura donde se ha reportado en el 0.3% de los casos (21). La principal complicación documentada durante el seguimiento fue la obstrucción del catéter seguida por el desplazamiento y la reaparición de hidronefrosis como se ha encontrado en las diferentes series. Por otra parte no se encontraron cambios significativos en relación a la estancia hospitalaria durante el año de seguimiento y la principal causa de la misma fueron las infecciones urinarias (3).

Se evidencia igualmente que 77% de las pacientes presenta compromiso de la función renal al momento de la realización de la derivación percutánea de la vía urinaria, en el estudio de Cardona fue el 90% (3), sin embargo la respuesta a la intervención en general es adecuada; se encontró igualmente que la condición de urgencia dialítica se puede relacionar con una mayor mortalidad. Todo lo anterior sugiere que mejores resultados se pueden lograr con una intervención temprana previa al desarrollo de un compromiso en la función renal.

Por otra parte a diferencia de lo que se reporta en la literatura donde el estadio de la enfermedad oncológica, la funcionalidad y la calidad de vida del paciente (24) son determinantes; en el estudio el deterioro del estado funcional de las pacientes no mostró ser una condición relacionada con mayor mortalidad, sin embargo este hallazgo podría estar influenciado por la forma de medición del índice de Karnofsky y el ECOG, pues el registro de los mismos en la historia clínica es abierto y observador dependiente.

Así mismo no se evidenció una asociación entre el índice de Charlson y la mortalidad aunque esta relación es biológicamente plausible. Se considera que este hallazgo es probablemente secundario a que el índice está diseñado para evaluar supervivencia a 10 años, sin embargo es una herramienta útil para aproximarse a dicha valoración (59,60).

En cuanto a la evaluación del impacto de la enfermedad y su tratamiento en la condición clínica general de la paciente, el análisis de la hipoalbuminemia ha demostrado ser en los diferentes estudios un factor asociado a mal pronóstico, en el estudio no se encontró significancia estadística en el análisis multivariado por cuanto su intervalo de confianza es amplio comprometiendo la precisión de la medida.

En este estudio el 41% de las pacientes presentó al menos un episodio de infección urinaria asociado a la nefrostomía, identificando 63 episodios entre las 100 mujeres incluidas con una tasa de 1.9 infecciones por cada 100 días catéter y una mortalidad por urosepsis de 8%. Esto en contraste con los hallazgos de Cardona y cols donde se documentaron 147 episodios de IVUACU entre las 106 pacientes del estudio con 3.12 infecciones por cada 100 días catéter y mortalidad asociada de 37% (3). La amplia diferencia entre los hallazgos con una población tan similar probablemente radica en los criterios utilizados para el diagnóstico de las IVUACU. Teniendo en cuenta que el estudio

de Cardona fue estrictamente retrospectivo, es claro que los datos fueron tomados de historias clínicas; sin embargo, al no establecer unos criterios para identificar las infecciones urinarias asociadas a dispositivo, el diagnóstico quedó sujeto al juicio clínico del médico tratante incluyendo pacientes que probablemente no cumplen los criterios establecidos a nivel nacional e internacional. Cabe resaltar que la patología neoplásica es per se inflamatoria, para el caso puntual de las pacientes con cáncer de cuello uterino la presencia de fiebre puede ser multifactorial y entre las causas se encuentra la alta carga tumoral, necrosis tumoral y las infecciones. Por ello no siempre es sencillo identificar un foco infeccioso o aseverar que sea un germen el responsable del cuadro febril.

Los aislamientos realizados también son motivo de controversia. En esta investigación *E. coli* es el germen más frecuente en orina coincidiendo con los estudios nacionales e internacionales (3,39) y difiriendo de Lara-Isla y cols (54) donde *P. aeruginosa* es el principal agente etiológico. Aun cuando en nuestro estudio *P. mirabilis* y *K. oxytoca* se encuentran en los primeros cinco agentes etiológicos, no son de importancia para otros autores (3,54). Por otro lado, coincidiendo con Lara-Isla, *S. aureus* queda relegado a un sexto puesto en frecuencia, mientras que para Cardona es segundo (3). Importante aclarar que en este estudio se excluyó la *Candida* como agente etiológico, descrita por varios autores (3,39,54) pero descartada por los criterios diagnósticos e IVUACU (41).

Llama la atención que 26% de las Enterobacterias presentaron un fenotipo de resistencia BLEE o AmpC, inferior a los hallazgos de Lara-Isla donde el 54% presentó resistencia a cefalosporinas de tercera generación. De igual forma el 33% de las *P. aeruginosa* son resistentes a ceftazidima y cefepima, 22% a meropenem y 33% a imipenem versus 40% de resistencia a carbapenémicos según Lara-Isla (54).

Según el informe institucional del año 2015 publicado por GREBO para el INC (61), hasta el 23% de *E. coli* y el 43% de *K. pneumoniae* presentaron resistencia a cefalosporinas de tercera y cuarta generación así como a monobactámicos. De igual forma, entre el 18% y el 29% de las *K. pneumoniae* fue resistente a carbapenémicos (61); esto, similar a lo encontrado en este estudio. Por otra parte, la proporción de resistencia de *P. aeruginosa* coincide con los hallazgos de esta investigación, sin embargo, la resistencia de *S. aureus*, *E. faecalis* y *E. faecium* para oxacilina, ampicilina y vancomicina, respectivamente, es mucho mayor a la reportada en este documento (61). Cabe resaltar que más del 50% de

los gérmenes aislados fueron resistentes a quinolonas y gentamicina lo cual es superior a lo descrito por GREBO (61).

Con respecto a los factores de riesgo para el desarrollo de infecciones urinarias altas en pacientes con cáncer y nefrostomías, el estudio de Bahu y colaboradores (39) mostró que la neutropenia y las infecciones previas fueron factores de riesgo importantes para el desarrollo de pielonefritis; otras características como diabetes, no tuvieron asociación. En esta investigación no fue posible determinar factores de riesgo para el desarrollo de IVUACU, sin embargo, al igual que otros autores (31), sí se identificó que las infecciones urinarias generan una alta carga de morbilidad en las pacientes siendo la principal causa de hospitalización.

En el INC no se realiza de forma sistemática urocultivo previo a la inserción o recambio de nefrostomías, sin embargo 33% de las pacientes presentó criterios de infección urinaria asociada o no a dispositivo al momento de la primera nefrostomía realizada en esta institución. Estos resultados coinciden con los de Bahu y cols (39) donde el 35% de los urocultivos al momento de la nefrostomía fueron positivos.

En la literatura revisada se describe que menos del 1- 4% de las IVUACU se complican con bacteriemia y que menos del 1% de las muertes hospitalarias son por IVUACU bacteriémica; sin embargo, nuestro trabajo mostró que el 15.8% de las infecciones urinarias se acompañó de bacteriemia. El impacto de la bacteriemia en la mortalidad es controversial (31), para nuestro caso no hay estudios con nefrostomías que sirvan de punto de partida válido para comparación.

En el análisis multivariado el desarrollo de la infección de vías urinarias durante el seguimiento se identificó inicialmente como factor asociado pero al corregirse por otros factores pierde significancia estadística con un IC amplio. Igualmente es una asociación plausible biológicamente que en estas condiciones tiene importancia clínica relevante.

Al considerar otras variables demostraron ser protectoras para el desarrollo de mortalidad, el haber recibido quimioterapia previa lo cual coincide con varios estudios que confirman que el control en la progresión de la enfermedad es un factor que impacta en la mortalidad (26), de ello puede considerarse que la realización de derivación percutánea de la vía

urinaria sigue siendo una opción de terapia puente en tanto se resuelve la causa directa. A pesar que su presentación es frecuente en estadios avanzados no debe ser concebida como una terapia paliativa puesto que, en enfermedad avanzada, refractaria, metastásica o sin opciones de tratamiento, el beneficio clínico es limitado (15).

6.2 Conclusiones

Este estudio permite conocer los cambios que en el tiempo se han presentado en relación a la derivación percutánea de la vía urinaria en pacientes con cáncer de cérvix en cuanto a sus características epidemiológicas pronóstico, los resultados de la intervención, las complicaciones y la mortalidad. De esta manera es posible evidenciar que los resultados son mejores en cuanto a menor prevalencia de complicaciones y menor mortalidad, comparado con el estudio realizado en 2005.

Se puede considerar que en términos generales la nefrostomía es una intervención segura y efectiva por cuanto la prevalencia de complicaciones directas del procedimiento es baja y la mejoría en la función renal tras la misma es evidente. Sin embargo, las complicaciones tardías son importantes dentro de las cuales la infección de vías urinarias es la principal y es responsable del requerimiento de una mayor estancia hospitalaria e incluso en algunos casos la causa directa de mortalidad.

Para el caso de las infecciones urinarias, el perfil microbiológico ha cambiado luego de más de 12 años desde la ejecución del trabajo de Cardona, pero persisten ciertas características que deben ser consideradas por el médico tratante de este grupo poblacional. De acuerdo con los fenotipos de resistencia bacteriana no se recomienda el uso empírico de quinolonas o gentamicina dada su alta tasa de resistencia.

En el análisis multivariado de los factores relacionados con la mortalidad la hipoalbuminemia y el desarrollo de infección de vías urinarias mostraron ser posibles factores asociados a un mal pronóstico, mientras que el haber recibido quimioterapia previa a la nefrostomía y el requerimiento de re-intervenciones resultaron ser factores que disminuye el riesgo de mortalidad con resultados estadísticamente significativos.

De tal manera que, condiciones como la elección adecuada de las pacientes candidatas al procedimiento teniendo en cuenta el estadio de la enfermedad, las posibilidades terapéuticas, el adecuado estado nutricional, la vigilancia clínica, el seguimiento permanente, la atención e intervención rápida y efectiva de las complicaciones han demostrado ser elementos fundamentales que pueden favorecer el logro de mejores resultados.

El presente estudio aún con las limitaciones descritas, constituye una herramienta que permite actualizar el conocimiento en relación a la morbilidad y mortalidad asociada a la derivación percutánea de la vía urinaria y es una base fundamental para el desarrollo de nuevos estudios que con un diseño prospectivo permitan tener un mejor manejo, control de la información y vigilancia de los diferentes desenlaces de interés.

6.3 Recomendaciones

Consideramos que es fundamental la valoración integral de las condiciones clínicas de cada paciente, esto permite individualizar cada caso partiendo de un balance entre riesgos y beneficios del mismo.

Se recomienda el inicio empírico de carbapenémico por la alta tasa de enterobacterias y bacilos no fermentadores resistentes a cefalosporinas de tercera generación. De igual forma no se recomienda el cubrimiento empírico de cocos Gram positivos partiendo de su baja prevalencia en este medio.

Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud. Control integral del cáncer cervicouterino: guía de prácticas esenciales. 2º edición. 2015.
2. Instituto Nacional de Cancerología. Anuario Estadístico [Internet]. 11th ed. Bogotá; 2013. Available from: www.cancer.gov.co
3. Cardona AF, Garzón JR, Burgos E, Abenoza LM, Cortés J alberto, Ramos PL. Mortalidad y complicaciones asociadas a nefrostomías percutáneas en pacientes con cáncer avanzado de cuello uterino. *Rev Colomb Cancerol*. 2005;9(3):73.81.
4. Kapoor M, Chan GZ. Malignancy and renal disease. 2001;17(3):571–98.
5. Ku JH, Lee SW, Jeon HG, Kim HH, Oh S-J. Percutaneous nephrostomy versus indwelling ureteral stents in the management of extrinsic ureteral obstruction in advanced malignancies: Are there differences? *Urology*. 2004;64(5):895–9.
6. Smith RA, Manassaram-Baptiste D, Brooks D, Doroshenk M, Fedewa S, Saslow D, et al. Cancer Screening in the United States, 2015: A Review of Current American Cancer Society Guidelines and Current Issues in Cancer Screening Robert. *Ca Cancer J Clin* 2015;6530–54. 2015;65:30–54.
7. Bradford-Hill A. The Enviroment and Disease: Association or Causation? *Proc R Soc Med* [Internet]. 1965;58:295–300. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1898525&tool=pmcentrez&rendertype=abstract%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14283879%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1898525>
8. Castro-Jiménez MÁ, Vela-Cala LM, Posso-Valencia HJ. Epidemiología del Cáncer de cuello uterino: Estado del Arte. *Rev Colomb Obstet y inecología*. 2006;57(1):182–9.
9. Small W, Bacon MA, Bajaj A, Chuang LT, Fisher BJ, Harkenrider MM, et al. Cervical cancer: A global health crisis. *Cancer* [Internet]. 2017;1–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28464289%0Ahttp://doi.wiley.com/10.1002/cn>

cr.30667

10. Sadalla JC, Andrade JM de, Genta MLND, Baracat EC. Cervical cancer: what's new? *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. 2015;61(6):536–42. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302015000600536&lng=en&nrm=iso&tlng=en
11. Ceciliealfsen G, Kristensen GB, Skovlund E, Pettersen EO, Abeler VM. Histologic subtype has minor importance for overall survival in patients with adenocarcinoma of the uterine cervix: A population-based study of prognostic factors in 505 patients with nonsquamous cell carcinomas of the cervix. *Cancer*. 2001;92(9):2471–83.
12. Pappa KI, Anagnostou NP. Emerging issues of the expression profiling technologies for the study of gynecologic cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193(3 SUPPL.):908–18.
13. GLOBOCAN. Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 [Internet]. 2012. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
14. Romero FR, Broglio M, Pires SR, Roca RF, Guibu IA, Perez MD. Indications for percutaneous nephrostomy in patients with obstructive uropathy due to malignant urogenital neoplasias. *Int Braz J Urol*. 2005;31(2):117–24.
15. Givens ML, Wethern J. Renal Complications in Oncologic Patients. *Emerg Med Clin North Am* [Internet]. 2009;27(2):283–91. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0733862709000145>
16. Wong LM, Cleeve LK, Milner AD, Pitman AG. Malignant Ureteral Obstruction: Outcomes After Intervention. Have Things Changed? *J Urol*. 2007;178(1):178–83.
17. Turin TC, Coresh J, Tonelli M, Stevens PE, De Jong PE, Farmer CKT, et al. Short-term change in kidney function and risk of end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(10):3835–43.
18. Merino-Salas S, Valderrama-Illana P, Abad-Menor F, Moreno-Nores J, Lahoz-García C, González-Torres S, et al. Derivación urinaria urgente por patología obstructiva intrínseca o extrínseca de la vía urinaria. Stent ureteral versus Nefrostomía percutánea. *Actual Medica*. 2014;(791):6–9.
19. Soto M, Solís C, Burgos B, Beltrán V. La nefrostomía percutánea como técnica resolutoria de la uropatía obstructiva: revisión de 105 casos. *Actas Urológicas*

- Españolas. 2000;24(7):568–72.
20. Wilson JR, Urwin GH, Stower MJ. The role of percutaneous nephrostomy in malignant ureteric obstruction. *Ann R Coll Surg Engl*. 2005;87(1):21–4.
 21. Carrafiello G, Laganà D, Mangini M, Lumia D, Recaldini C, Bacuzzi A, et al. Complicanze delle nefrostomie percutanee nel trattamento dell'uropatia ostruttiva neoplastica: Esperienza di un singolo centro. *Radiol Medica*. 2006;111(4):562–71.
 22. Dienstmann R, da Silva Pinto C, Pereira MT, Small IA, Ferreira CG. Palliative Percutaneous Nephrostomy in Recurrent Cervical Cancer: A Retrospective Analysis of 50 Consecutive Cases. *J Pain Symptom Manage*. 2008;36(2):185–90.
 23. Sharma U, Yadav S, Tomar V. Factors influencing recoverability of renal function after urinary diversion through percutaneous nephrostomy. *Urol Ann [Internet]*. 2015;7(4):499. Available from:
<http://www.urologyannals.com/text.asp?2015/7/4/499/157960>
 24. Aravantinos E, Anagnostou T, Karatzas AD, Papakonstantinou W, Samarinas M, Melekos MD. Percutaneous nephrostomy in patients with tumors of advanced stage: treatment dilemmas and impact on clinical course and quality of life. *J Endourol [Internet]*. 2007;21(11):1297–302. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18042018>
 25. Lapitan MCM, Buckley BS. Impact of palliative urinary diversion by percutaneous nephrostomy drainage and ureteral stenting among patients with advanced cervical cancer and obstructive uropathy: A prospective cohort. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011;37(8):1061–70.
 26. Ishioka J, Kageyama Y, Inoue M, Higashi Y, Kihara K. Prognostic Model for Predicting Survival After Palliative Urinary Diversion for Ureteral Obstruction: Analysis of 140 Cases. *J Urol*. 2008;180(2):618–21.
 27. Siddiq DM, Darouiche RO. Infectious complications associated with percutaneous nephrostomy catheters : Do we know enough ? *Int J Artif Organs*. 2012;0(11):1–10.
 28. Nicolle LE. Complicated urinary tract infection in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2005;16(6).
 29. Solh T, Thomas R, Roman C. Current Diagnosis and Management of urinary tract infections. *Physician Assist Clin*. 2017;2:191–205.
 30. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol*

- [Internet]. 2015;13(5):269–84. Available from:
<http://www.nature.com/doi/10.1038/nrmicro3432>
31. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, Colgan R, Geerlings SE, Rice JC, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2010;50(5):625–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20175247>
 32. Hamasuna R, Takahashi S, Yamamoto S, Arakawa S, Yanaihara H, Ishikawa S, et al. Guideline for the prevention of health care-associated infection in urological practice in Japan. *Int J Urol*. 2011;18(7):495–502.
 33. Chenoweth CE, Gould C V., Saint S. Diagnosis, management, and prevention of catheter-associated urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2014;28(1):105–19.
 34. Advani SD, Lee RA, Schmitz M, Camins BC. Impact of Changes to the National Healthcare Safety Network (NHSN) Definition on Catheter-Associated Urinary Tract Infection (CAUTI) Rates in Intensive Care Units at an Academic Medical Center. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2017;1–2.
 35. Yamamoto S. Prevention and treatment of complicated urinary tract infection. *Urol Sci* [Internet]. 2016;27(4):186–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.urols.2016.07.001>
 36. Barbadoro P, Labricciosa FM, Recanatini C, Gori G, Tirabassi F, Martini E, et al. Catheter-associated urinary tract infection: Role of the setting of catheter insertion. *Am J Infect Control* [Internet]. 2015;43(7):707–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2015.02.011>
 37. Lo E, Nicolle LE, Coffin SE, Gould C, Maragakis LL, Meddings J, et al. Strategies to Prevent Catheter-Associated Urinary Tract Infections in Acute Care Hospitals: 2014 Update. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2014;35(5):464–79. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0899823X00191664/type/journal_article
 38. Harraz A, Zahran M, Nabeeh H, Nazmi K, Orban H, Shokeir A. Factors Predicting Septic Shock After Percutaneous Nephrostomy Tube Placement for Emergency

- Drainage of Upper Urinary Tract Obstruction. *J Urol* [Internet]. 2014;191(4):e79. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022534714006156>
39. Bahu R, Chaftari AM, Hachem RY, Ahrar K, Shomali W, El Zakhem A, et al. Nephrostomy tube related pyelonephritis in patients with cancer: Epidemiology, infection rate and risk factors. *J Urol* [Internet]. 2013;189(1):130–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2012.08.094>
 40. Secretaria Distrital de Salud de Bogotá D.C. Criterios Diagnósticos de Infecciones Asociadas al Cuidado de la Salud a ser utilizados para la notificación al subsistema de vigilancia epidemiológica de IACS en Bogotá D.C. 2010.
 41. Centers for disease Control and Prevention. Urinary Tract Infection (Catheter-Associated Urinary Tract Infection [CAUTI] and Non-Catheter-Associated Urinary Tract Infection [UTI]) and Other Urinary System Infection [USI]) Events. 2016 p. 1–16.
 42. Steward DK, Wood GL, Cohen RL, Smith JW, Mackowiak PA. Failure of the urinalysis and quantitative urine culture in diagnosing symptomatic urinary tract infections in patients with long-term urinary catheters. *AJIC Am J Infect Control*. 1985;13(4):154–60.
 43. Dede G, Deveci Ö, Dede O, Utangac M, Daggulli M, Penbegül N, et al. For reliable urine cultures in the detection of complicated urinary tract infection , do we use urine specimens obtained with urethral catheter or a nephrostomy tube? *Yurkish J Urol*. 2016;42(3):290–4.
 44. Nicolle LE. Urinary Catheter-Associated Infections. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2012;26(1):13–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2011.09.009>
 45. Shepherd AK, Pottinger PS. Management of Urinary Tract Infections in the Era of Increasing Antimicrobial Resistance. *Med Clin North Am* [Internet]. 2013;97(4):737–57. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2013.03.006>
 46. Cronan JJ, Marcello A, Horn DL, Robinson A, Dorfman GS, Opal S. Antibiotics and nephrostomy tube care: preliminary observations. Part I. Bacteriuria. *Radiology*. 1989;172(3 Pt 2):1041–2.
 47. Zarrinpar A, Kerlan RK. A guide to antibiotics for the interventional radiologist. *Semin Intervent Radiol*. 2005;22(2):69–79.
 48. Bootsma AMJ, Laguna Pes MP, Geerlings SE, Goossens A. Antibiotic Prophylaxis

- in Urologic Procedures: A Systematic Review. *Eur Urol*. 2008;54(6):1270–86.
49. Venkatesan AM, Kundu S, Sacks D, Wallace MJ, Wojak JC, Rose SC, et al. Practice guideline for adult antibiotic prophylaxis during vascular and interventional radiology procedures. *J Vasc Interv Radiol* [Internet]. 2010;21(11):1611–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvir.2010.07.018>
 50. Matsumoto T, Kiyota H, Matsukawa M, Yasuda M, Arakawa S, Monden K. Japanese guidelines for prevention of perioperative infections in urological field. *Int J Urol*. 2007;14(10):890–909.
 51. McDevitt JL, Acosta-Torres S, Zhang N, Hu T, Odu A, Wang J, et al. Long-Term Percutaneous Nephrostomy Management of Malignant Urinary Obstruction: Estimation of Optimal Exchange Frequency and Estimation of the Financial Impact of Patient Compliance. *J Vasc Interv Radiol* [Internet]. 2017;(1):1–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1051044317302282>
 52. Cuervo Maldonado SI, Cortés Luna JA. Nosocomial Urinary Tract Infections. In: Nikibakhsh ABT-CM of CUTI, editor. *Clinical Management of Complicated Urinary Tract Infection* [Internet]. Rijeka: InTech; 2011. p. 225–38. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/23521>
 53. Saint S, Chenoweth CE. Biofilms and catheter-associated urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2003;17:411–32.
 54. 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;
 55. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Microbiología Médica*. 7°. Barcelona, España: Elsevier Inc.; 2014.
 56. Navarro F, Miró E, Mirelis B. Lectura interpretada del antibiograma enterobacterias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(9):638–45.
 57. Vila J, Marco F. Lectura interpretada del antibiograma de bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(10):726–36.
 58. Torres C, Cercenado E. Lectura interpretada del antibiograma de cocos gram positivos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(8):541–53.
 59. Charlson ME, Sax FL, Mackenzie CR, Fields SD, Braham RL, Douglas RG. Assessing illness severity: Does clinical judgment work? *J Chronic Dis*.

- 1986;39(6):439–52.
60. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie R. A new method of classifying prognostic in longitudinal studies: development. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373–83.
 61. Grupo para el control de la resistencia bacteriana de Bogotá GREBO. Boletín informativo Instituto Nacional de Cancerología. Informe institucional. Año 2015. 2015.