

IOSUD – UNIVERSITATEA „DUNĂREA DE JOS” DIN GALAȚI

Școala doctorală de Științe Biomedicale



TEZĂ DE DOCTORAT

Rezumat

**Evaluarea biomarkerilor inflamatori în
infecția urinară complicată și diagnosticul
precoce al urosepsisului**

Doctorand,

Guliciuc Mădălin

Conducător științific,

Prof Dr Habil Firescu Dorel

Seria M: Medicina Nr19

GALAȚI

2024

IOSUD – UNIVERSITATEA „DUNĂREA DE JOS” DIN GALAȚI

Școala doctorală de Științe Biomedicale



TEZĂ DE DOCTORAT

Evaluarea biomarkerilor inflamatori în infecția urinară complicată și diagnosticul precoce al urosepsisului

Doctorand

Guliciuc Mădălin

Președinte

Prof univ.dr. NECHITA Aurel

Universitatea „Dunarea de Jos” din Galați

Conducător științific,

Prof univ.dr. FIRESCU Dorel

Universitatea „Dunarea de Jos” din Galați

Referenți științifici

Conf. univ. dr. CHIBELEAN Bogdan-Calin

Universitatea de Medicina, Farmacie, Științe și

Tehnologie „George Emil Palade” din Tîrgu Mureș

Conf. univ. dr. PORAV-HODADE Daniel

Universitatea de Medicina, Farmacie, Științe și

Tehnologie „George Emil Palade” din Tîrgu Mureș

Conf. univ. dr. MAIER Adrian-Cornel

Universitatea „Dunarea de Jos” din Galați

Seria M: Medicina Nr 19

GALAȚI

2024

Seriile tezelor de doctorat susținute public în UDJG începând cu 1 octombrie 2013 sunt:

Domeniul fundamental ȘTIINȚE INGINEREȘTI

- Seria I 1: **Biotehnologii**
- Seria I 2: **Calculatoare și tehnologia informației**
- Seria I 3: **Inginerie electrică**
- Seria I 4: **Inginerie industrială**
- Seria I 5: **Ingineria materialelor**
- Seria I 6: **Inginerie mecanică**
- Seria I 7: **Ingineria produselor alimentare**
- Seria I 8: **Ingineria sistemelor**
- Seria I 9: **Inginerie și management în agricultură și dezvoltare rurală**

Domeniul fundamental ȘTIINȚE SOCIALE

- Seria E 1: **Economie**
- Seria E 2: **Management**
- Seria E 3: **Marketing**
- Seria SSEF: **Știința sportului și educației fizice**
- Seria SJ: **Drept**

Domeniul fundamental ȘTIINȚE UMANISTE

- Seria U 1: **Filologie- Engleză**
- Seria U 2: **Filologie- Română**
- Seria U 3: **Istorie**
- Seria U 4: **Filologie - Franceză**

Domeniul fundamental MATEMATICĂ ȘI ȘTIINȚE ALE NATURII

- Seria C: **Chimie**

Domeniul fundamental ȘTIINȚE BIOMEDICALE

- Seria M: **Medicină**
- Seria F: **Farmacie**

Cuprins

Studiul I: Rolul biomarkerilor și scorurilor în descrierea urosepsisului	2
Introducere	2
Material și metoda	3
Rezultate	5
Discuții	13
Studiul II: Explorarea Rolului Dinamic al Etiologiei Bacteriene în Infecțiile Complicate ale Tractului Urinar	18
Introducere	18
Material și metoda	18
Rezultate	20
Discuții	27
Concluzii	32
Originalitatea tezei	34
Bibliografie	36

Studiul I: Rolul biomarkerilor și scorurilor în descrierea urosepsisului

1. Introducere

În cadrul practicii urologice de zi cu zi, ITU care se complică cu obstrucții și progresează către urosepsis devin o patologie din ce în ce mai frecventă, având un impact semnificativ asupra morbidității și mortalității pacienților și necesită o alocare din ce în ce mai mare de resurse umane și materiale pentru managementul lor. Pacienții diagnosticați cu obstrucție a tractului urinar și răspuns inflamator sistemic prezintă un risc crescut de a dezvolta urosepsis, ale cărei consecințe includ o creștere a morbidității, mortalității și costurilor asociate.

Urosepsisul este definit ca o disfuncție organică amenințătoare de viață rezultată dintr-un răspuns anormal al gazdei la infecții care își au originea în tractul urinar sau organele genitale masculine [1]. Șocul septic reprezintă un subgrup al sepsisului caracterizat prin tulburări ale metabolismului celular și afecțiuni circulatorii, asociat cu o creștere semnificativă a ratei de mortalitate. Astfel, s-a adoptat o abordare mai largă pentru a distinge șocul septic de disfuncția cardiovasculară asociată sepsisului și pentru a recunoaște importanța modificărilor metabolice celulare [2]. MODS este caracterizat de insuficiența a cel puțin două organe, necesitând intervenția clinicianului pentru a menține homeostazia [3].

Urosepsisul reprezintă între 9% și 31% din totalul cazurilor de sepsis [4]. Este o afecțiune gravă, cu o rată globală de mortalitate care poate varia între 7,5% și 30% [60]. În plus, morbiditatea crescută și costurile sporite asociate managementului acestei afecțiuni subliniază importanța unei evaluări prompte și riguroase, în vederea asigurării unui acces rapid la tratament [5]. Un diagnostic precoce și un tratament adecvat pot contribui la reducerea costurilor spitalizării, a morbidității și a mortalității [6].

Diagnosticul urosepsisului necesită timp și poate fi confirmat numai prin hemocultură în timpul bacteriemiei și prin urocultură [7]. Procesul de diagnosticare a acestor infecții poate dura între 24 și 72 de ore, în funcție de timpul necesar obținerii rezultatelor culturilor. În plus, există riscul obținerii unor rezultate fals pozitive din cauza contaminării și rezultate fals negative din cauza administrării de antibiotice înaintea internării. Prin urmare, este necesară utilizarea unor metode de diagnostic rapid și eficiente pentru a distinge urosepsisul de ITU complicată.

Plecând de la aceste premise, am analizat datele deja accesibile clinicianului care pot genera o evaluare promptă și specifică a stării pacienților, permițând stabilirea diagnosticului într-un stadiu incipient și asigurând astfel accesul la un tratament adecvat într-un interval de timp oportun. În vederea unei evaluări mai precise a pacienților, am utilizat PCT [8,9] și scorurile validate în studii anterioare, precum qSOFA, SOFA [10] și CCI [11].

Scopul acestui studiu constă în evaluarea capacității scorurilor deja existente de a diagnostica, descrie starea clinică și a prezice evoluția pacienților cu ITUc și riscul lor de a progresa către urosepsis.

2. Material și metodă

Pentru realizarea acestui studiu, am desfășurat o evaluare prospectivă a pacienților diagnosticați cu ITUc și care au fost spitalizați în Secția Urologie a Spitalului Clinic Județean „Sfântul Apostol Andrei” din Galați (GCH), o unitate medicală cu 1220 de paturi. Perioada de colectare a datelor s-a întins din septembrie 2019 până în mai 2022. Spitalul GCH este situat în orașul Galați, care găzduiește aproximativ 250.000 de locuitori. În calitate de instituție medicală importantă, GCH oferă servicii medicale populației din întreg județul Galați, care are o populație de aproximativ 450.000 de persoane.

Înainte de demararea acestui studiu, protocolul și procedurile au fost supuse analizei și aprobate de către comitetul de etică al GCH, Galați, România, cu numărul de înregistrare 24363/2021.

2.1. Selectarea pacienților

Criteriile de includere în acest studiu au fost următoarele: pacienții cu ITUc dovedite prin urocultură sau diagnosticate clinic, însoțite de SRIS.

Criteriile de excludere se refera la pacienții cu vârsta sub 18 ani, femei însărcinate, persoane cu antecedente de transplant renal, pacienți în hemodializă sau dializă peritoneală și pacienți cu date lipsă necesare pentru analiză.

2.2. Colectarea datelor

Înainte de internare, s-a efectuat o examinare clinică amănunțită pentru fiecare pacient. Au fost colectate date clinice, inclusiv frecvența cardiacă, tensiunea arterială, frecvența respiratorie, nivelul de oxigen în sânge (PaO_2), temperatura și scorul coma Glasgow .

La momentul internării, au fost prelevate probe de sânge și urină, respectând Standardele Internaționale de Siguranță [12]. S-au analizat valorile hemoleucogramei, bilirubina totală, creatinina și nivelul de PCT .

Pentru determinarea nivelului de PCT, s-a utilizat analizorul automat VIDAS BRAHMS PCT, conform instrucțiunilor furnizate de producător. Limita inferioară de detecție a testului a fost de 0,05 ng/mL, iar sensibilitatea funcțională a testului a fost de 0,09 ng/mL.

Toate datele demografice, descoperirile clinice și paraclinic, precum și rezultatele diagnosticelor au fost înregistrate. S-au revizuit toate dosarele medicale ale pacienților, iar

datele clinice și biologice relevante au fost colectate. Toate aceste informații au fost sistematizate și analizate utilizând scorurile qSOFA, SOFA și CCI.

2.3. Definirea variabilelor

PCT este un marker al inflamației sistemice și, prin urmare, poate ajuta la predicția bacteriemiei [8,9].

Pentru o evaluare inițială mai simplă, rapidă și care nu necesită resurse suplimentare a pacienților expuși riscului de sepsis, s-a utilizat scorul qSOFA, care include evaluarea disfuncției cognitive (Scara Glasgow pentru comă <15), tensiunea arterială sistolică (TAS) de 100 mm Hg sau mai mică și frecvența respiratorie de 22/min sau mai mare [10].

Pentru a descrie sistematic și obiectiv starea clinică a pacienților la internare, am utilizat scorul SOFA, care evaluează sistemul respirator, sistemul nervos și circulator, funcțiile hepatice și renale și coagularea [13]. Utilitatea acestui scor a fost validată anterior pe cohorte mari de pacienți.

Pentru a descrie starea de sănătate a pacienților înainte de acest evenimentul acut, am utilizat CCI, care evaluează mobilitățile preexistente [11].

Pentru a evalua impactul acestei patologii asupra sistemului de sănătate, s-au luat în considerare zilele de spitalizare și costurile aferente spitalizării (exprimate în Lei, moneda românească, 1 Leu reprezentând aproximativ 0,2 Euro) și zilele de îngrijire în Secția Anestezie și Terapie Intensivă (ATI).

2.4. Gruparea pacienților în funcție de stadiul bolii

În funcție de diagnosticul la internare, am împărțit pacienții în trei grupuri: SRIS, sepsis și șoc septic. Al patrulea grup este reprezentat de pacienții care au decedat în timpul spitalizării.

Pacienții din grupul SIRS au fost pacienți cu ITUc care îndeplineau criteriile SIRS, dar nu prezentau sepsis la internare conform noii definiții a sepsisului. Grupul sepsis include pacienți diagnosticați cu sepsis care nu prezentau disfuncție organica. Pacienții cu șoc septic au prezentat hipotensiune, în pofida reechilibrării hidro-electrolitice adecvate, sau SDMO.

1.1. 2.5. Analiza statistică

Variabilele continue au fost exprimate prin statistici descriptive, precum medie \pm deviație standard (SD) sau mediană și interval intercvartilic [IQR (Q1-Q3)], în timp ce variabilele categorice au fost rezumate prin frecvențe absolute și relative. Toate variabilele continue au fost verificate pentru normalitate utilizând testul Kolmogorov-Smirnov.

Statistica descriptiva a fost analizată în funcție de încadrarea pacienților în grupurile definite anterior (SRIS, sepsis, șoc septic și decedat). Variabilele cu distribuție gaussiană (de exemplu,

vârsta) au fost interpretate prin medii și SD, iar testul t Student a fost aplicat. Variabilele fără distribuție gaussiană, precum leucocitele, PCT, scorul SOFA, scorul qSOFA, zilele de terapie intensivă, zilele de spitalizare și costurile de spitalizare, au fost analizate prin mediană și interval intercvartilic [IQR (Q1-Q3)], iar testul Mann-Whitney a fost aplicat.

Corelația între variabilele cantitative a fost evaluată utilizând coeficientul de corelație Spearman Rho atunci când a fost cazul.

A fost efectuată o analiză a curbei ROC pentru a evalua acuratețea discriminantă și pentru a găsi valorile de prag pentru variabilele studiate. Nivelul de prag pentru fiecare variabilă, în funcție de grupul analizat, reprezintă nivelul pentru care se identifică simultan cele mai bune valori pentru sensibilitate (capacitatea de a identifica corect diagnosticul pozitiv) și specificitate (capacitatea de a identifica corect diagnosticul negativ). Pentru toate testele statistice bidirecționale, semnificația a fost considerată atinsă dacă valoarea $p \leq 0.05$. Analiza statistică a fost efectuată folosind software-ul MedCalc, versiunea 12.5.0.0.

3. Rezultate

În cadrul acestui studiu, au fost incluși un total de 174 de pacienți diagnosticați cu ITUc. Valorile statistice au evidențiat o vârstă medie a acestor pacienți de 61,4 ani, cu o SD de 15,9 ani. Din total, 107 indivizi, reprezentând 61,5%, au fost de sex masculin. 116 pacienți, ceea ce corespunde unui procent de 66,7% din totalul cohorței, au provenit din mediul urban.

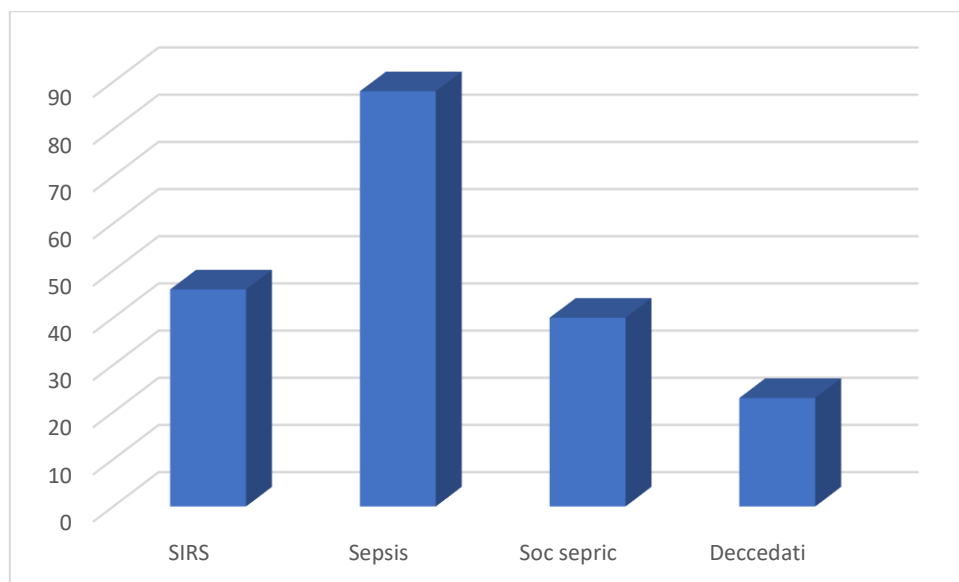


Figura 1. Distribuția pacienților pe grupuri

În funcție de starea clinică a pacienților, 46 (24,4%) au fost încadrați în grupul SRIS, 88 (50,6%) în grupul de sepsis, și 40 (22,9%) în grupul de pacienți cu șoc septic. Un total de 23

(13,2%) dintre acești pacienți au decedat în cursul spitalizării, fiind astfel înrolați în grupul decedați (Figura 1).

Tabelul 1. Analiza bivariată a datelor în funcție de grupurile studiate

	Decedati		SRIS		Sepsis		Septic Shock	
	Da	Nu	Da	Nu	Da	Nu	Da	Nu
Nr	23	151	46	128	88	86	40	134
Varsta (ani) Medie ± SD	71.04 ± 11.03	59.91 ± 16.04	56.8 4 ± 17.2 2	62.97 ± 15.17	60.37 ± 15.54	62.40 ± 16.29	69.0 3 ± 12.7 2	59.10 ± 16.08
valoare p **	<0.001		<0.01		0.40		<0.0001	
Procalcitonina (ng/mL)	32.0 (10.38–32.0)	7.55 (2.70–12.2)	2.45 (0.70–3.20)	11.20 (7.25–22.32)	9.6 (6.3–12.2)	4.7 (1.7–22.1)	24.7 (13.5–32.0)	6.3 (2.70–10.6)
valoare p *	<0.0001		<0.0001		<0.01		<0.0001	
SOFA	10.0 (8.25–12.0)	5.0 (3.0–7.0)	3.0 (2.0–4.0)	7.0 (5.0–9.0)	6.0 (4.0–7.0)	5.0 (3.0–9.0)	9.5 (8.0–12.0)	4.5 (3.0–6.0)
valoare p *	<0.0001		<0.0001		0.78		<0.0001	
qSOFA	3.0 (2.0–3.0)	1.0 (0.0–2.0)	0.0 (0.0–0.0)	1.0 (1.0–2.0)	1.0 (0.0–1.75)	1.0 (0.0–2.0)	2.0 (2.0–3.0)	0.0 (0.0–1.0)
valoare p *	<0.0001		<0.0001		0.32		<0.0001	
CCI	11.0 (9.2–13.0)	6.0 (2.0–8.0)	4.0 (1.0–8.0)	8.0 (4.0–9.5)	7.0 (3.0–9.0)	7.0 (3/25–9/0)	9.0 (7.0–12.0)	6.0 (2.0–8.0)
valoare p *	<0.0001		<0.0001		0.46		<0.0001	
Zile ATI	5.0 (2.0–8.75)	0.0 (0.0–1.0)	0.0 (0.0–0.0)	1.0 (0.0–3.0)	0.0 (0.0–1.0)	1.0 (0.0–3.0)	3.5 (2.0–7.0)	0.0 (0.0–1.0)
valoare p *	<0.0001		<0.0001		<0.001		<0.0001	
Zile de spitalizare	10.0 (6.25–18.7)	8.0 (5.0–13.0)	5.0 (3.0–8.0)	10.0 (6.5–17.0)	9.0 (6.0–13.7)	7.0 (4.0–13.7)	15.0 (8.0–22.5)	8.0 (5.0–11.0)
valoare p *	0.22		<0.0001		0.12		<0.0001	

<i>Cost spitalizare (Lei)</i>	10855 .0 (6752. 5– 24,05 3.2)	5329. 0 (2230. 2– 9690. 5)	2863 .0 (124 7.0– 6833 .0)	7309.0 (3416.5 – 14,994. 0)	5836. 0 (2351. 7– 9398. 2)	6833. 0 (2663. 7– 11,805 .0)	1470 4.5 (735 7.0– 26,1 03.5)	4437.5 (1914.0– 7967.0)
<i>valoare p*</i>	<0.001		<0.0001		0.40		<0.0001	

*Test U Mann–Whitney; ** Test t Student; SIRS=systemic inflammatory response syndrome SOFA=Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment; qSOFA = quick SOFA; CCI = Charlson Comorbidity Index

O analiză detaliată a datelor din tabel a evidențiat o tendință ascendentă în ceea ce privește vârsta pacienților pe măsură ce severitatea simptomelor crește. Astfel, vârsta medie a fost de $56,86 \pm 17,22$ (media \pm SD) ani pentru pacienții din grupul SIRS, $60,37 \pm 15,54$ ani pentru cei din grupul de sepsis, $69,03 \pm 12,72$ ani pentru cei din grupul cu șoc septic, și $71,04 \pm 11,03$ ani pentru cei din grupul deceselor. Pentru a evalua relevanța acestei relații, am aplicat Testul t Student și am obținut rezultate semnificative din punct de vedere statistic, cu excepția grupului de pacienți diagnosticați cu sepsis ($p = 0,40$) (Tabelul 1).

Luând în considerare faptul că vârsta reprezintă o variabilă esențială în cadrul calculului CCI și având în vedere asocierea bine-cunoscută între înaintarea în vârstă și tendința crescută de a dezvolta comorbidități, am recurgat la analiza de corelație Spearman's rho pentru a examina prezența unei corelații semnificative din punct de vedere statistic între vârstă și CCI. Această analiză a confirmat cu fermitate existența unei astfel de asocieri semnificative din punct de vedere statistic ($p < 0,001$).

Nivelurile de PCT [median (IQR)] au prezentat o creștere semnificativă odată cu severitatea bolii, cuprinzând 2,45 (0,70–3,20) ng/mL pentru grupul SIRS, 9,6 (6,3–12,2) ng/mL pentru grupul sepsis, 24,7 (13,5–32,0) ng/mL pentru grupul șoc septic și 32,0 (10,38–32,0) pentru grupul decedați. Aceasta s-a dovedit a fi statistic semnificativă pentru toate grupurile ($p < 0,01$), așa cum este detaliat în Tabelul 1.

Scorul SOFA [median (IQR)] a evidențiat o tendință ascendentă semnificativă în concordanță cu severitatea patologiei, cuprinzând 3,0 (2,0–4,0) pentru grupul SIRS, 6,0 (4,0–7,0) pentru cohorta sepsis, 9,5 (8,0–12,0) pentru grupul șoc septic și 10,0 (8,25–12,0) pentru grupul decedați. Cu toate că această tendință ascendentă este evidentă, testul Mann-Whitney nu a reușit să o confirme ca fiind statistic semnificativă în cazul grupului sepsis ($p = 0,78$). Pentru

celelalte grupuri, valoarea p a fost mai mică de 0,001, indicând semnificație statistică (Tabelul 1).

Același model se poate observa și în cazul scorului qSOFA, cu valori mai mari ale medianei (IQR) în funcție de severitatea bolii: 0,0 (0,0–0,0) pentru SIRS, 1,0 (0,0–1,75) pentru sepsis, 2,0 (2,0–3,0) pentru șoc septic și 3,0 (2,0–3,0) pentru decedați, dar fără a prezenta semnificație statistică pentru grupul sepsis ($p = 0,32$). În cazul celorlalte grupuri, valoarea p a fost mai mică de 0,001, indicând semnificație statistică (Tabelul 1).

CCI [median (IQR)] a fost demonstrat a crește direct proporțional cu etapele sepsisului, fiind: 4,0 (1,0–8,0) pentru grupul SIRS, 7,0 (3,0–9,0) pentru grupul sepsis, 9,0 (7,0–12,0) pentru grupul șoc septic și 11,0 (9,2–13,0) pentru grupul decedați. Această creștere a fost semnificativă din punct de vedere statistic pentru toate grupurile ($p < 0,001$), cu excepția grupului de sepsis ($p = 0,46$) (Tabelul 1).

Numărul de zile de îngrijire în cadrul ATI necesare pentru tratarea acestor pacienți a fost direct proporțional cu severitatea cazurilor. Acest aspect s-a dovedit a fi semnificativ din punct de vedere statistic pentru toate grupurile ($p < 0,001$) (Tabelul 1).

Prin analiza numărului de zile de spitalizare [median (IQR)], se poate observa o tendință crescătoare în concordanță cu severitatea bolii: 5,0 (3,0–8,0) pentru SIRS, 9,0 (6,0–13,7) pentru sepsis și 15,0 (8,0–22,5) pentru șocul septic. Acest aspect nu a fost relevant în cazul grupului decedați [10,0 (6,25–18,7)] $p = 0,22$ (Tabelul 1).

Costuri crescute de spitalizare [median (IQR)] s-au constatat în cazul pacienților decedați [10.855,0 (6752,5–24.053,2) Lei, $p < 0,001$] și a celor cu șoc septic [14.704,5 (7357,0–26.103,5) Lei, $p < 0,001$]. În contrast, aceste costuri au prezentat valori semnificativ mai reduse din punct de vedere statistic în cazul pacienților cu SIRS [2863,0 (1247,0–6833,0) Lei, $p < 0,001$] (Tabelul 1) Având în vedere că variabilele care descriu pacientul din punct de vedere economic sunt teoretic interdependente, am folosit corelația lui Spearman pentru a evalua dacă acest lucru se aplică și pacienților din studiul nostru. Comparând zilele de îngrijire intensivă și zilele de spitalizare cu costurile de spitalizare, am obținut un rezultat cu $p < 0,001$ în ambele cazuri, confirmând astfel această ipoteză.

Predictibilitatea în identificarea stadiilor ITUc a fost evaluată utilizând aria de sub curba ROC (AUC) pentru fiecare variabilă. Toate variabilele au fost comparate între ele, una câte una, pentru fiecare grup în parte.

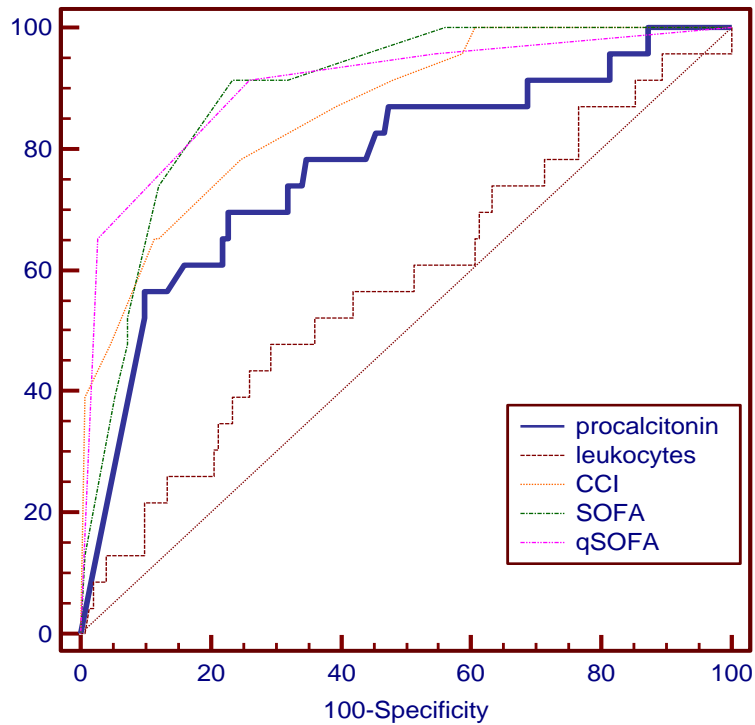


Figura 2. Compararea curbelor ROC pentru grupul Decedați

Analiza curbelor ROC pentru variabilele de interes în grupul de pacienți decedați a evidențiat importanța acestor variabile în anticiparea riscului de deces. PCT a demonstrat o specificitate de 69,57% și o sensibilitate de 77,33%, indicând capacitatea sa de a detecta precoce riscul de deces. Scorurile SOFA și qSOFA au prezentat specificități foarte înalte, de 91,33% și 91,30%, și sensibilități notabile de 76,82% și 74,17%, evidențiind utilitatea lor ca instrumente de prognostic pentru pacienții cu risc crescut de deces. CCI a avut o specificitate de 65,22% și o sensibilitate de 88,74%, subliniind capacitatea sa de a identifica pacienții cu comorbidități semnificative la risc de deces în contextul unui eveniment acut. Cel mai semnificativ rezultat a fost obținut de scorul qSOFA, cu o valoare AUC de 90,3%, confirmând eficacitatea sa în anticiparea riscului de deces pentru pacienții cu ITUc.

Aceste descoperiri subliniază faptul că PCT, SOFA, qSOFA și CCI sunt variabile esențiale și fiabile pentru prognosticarea riscului de deces la pacienții critici. PCT se remarcă prin echilibrul său între specificitate și sensibilitate, fiind util în detectarea timpurie a riscului. SOFA și qSOFA, cu specificitățile lor ridicate, sunt instrumente valoroase pentru identificarea pacienților cu risc crescut, iar CCI este deosebit de eficient în detectarea pacienților cu comorbidități care pot influența mortalitatea. Scorul qSOFA, având cea mai mare valoare AUC, se dovedește a fi cel mai eficient în anticiparea riscului de deces, ceea ce îl face un instrument

deosebit de valoros în gestionarea pacienților cu ITUc. Aceste variabile pot îmbunătăți semnificativ procesul de evaluare și gestionare a pacienților critici, contribuind la intervenții mai precise și mai eficiente.

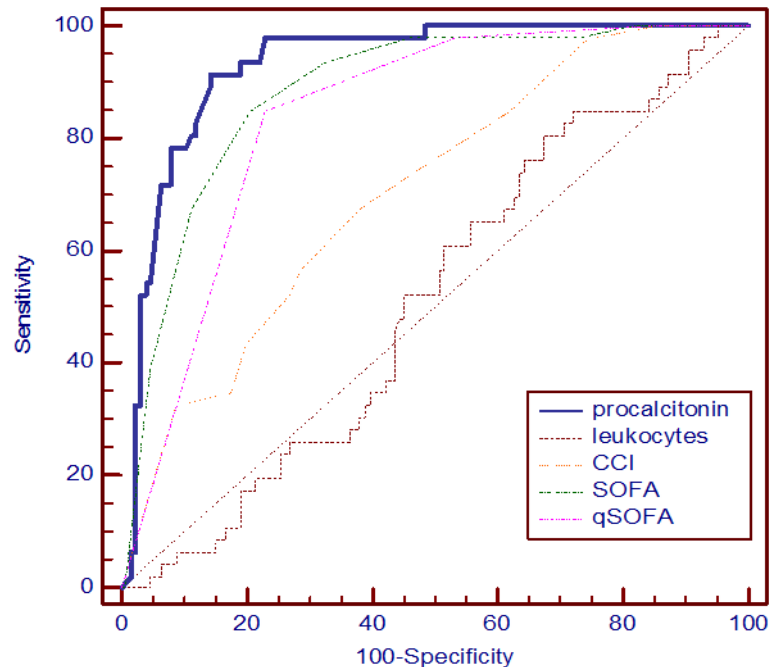


Figura 3. Compararea curbelor ROC pentru grupul SIRS

Studiul pacienților cu SIRS a identificat anumite variabile esențiale pentru diagnostic, cu PCT ieșind în evidență datorită specificității sale de 91,30% și sensibilității de 85,71%. Aceste valori indică faptul că PCT este foarte eficient în identificarea corectă a pacienților cu SIRS. Scorurile SOFA și qSOFA au avut, de asemenea, specificități semnificative de 84,78% și sensibilități de 78,74% și, respectiv, 76,34%, demonstrând utilitatea lor în diagnostic. Cel mai relevant parametru pentru diagnostic a fost PCT, cu un prag de referință de 4,8 și un AUC de 93%, confirmându-i precizia în identificarea pacienților cu SIRS.

Observăm că PCT este un biomarker extrem de valoros pentru diagnosticarea SIRS, datorită specificității și sensibilității sale ridicate, care asigură identificarea precisă a pacienților afectați. Scorurile SOFA și qSOFA contribuie semnificativ la procesul de diagnostic, dar PCT se remarcă prin valoarea AUC de 93%, subliniind capacitatea sa superioară de a distinge pacienții cu SIRS. Aceste descoperiri subliniază importanța critică a utilizării PCT în diagnosticul precoce și precis al SIRS, având potențialul de a transforma procesul de triaj și strategiile terapeutice, ceea ce ar putea duce la îmbunătățirea semnificativă a managementului și a rezultatelor clinice pentru pacienții cu SIRS.

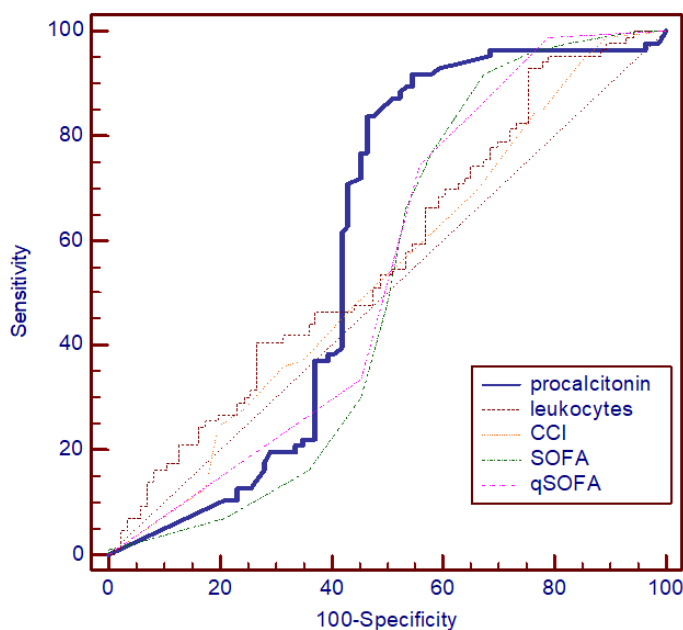


Figura 4. Compararea curbelor ROC pentru grupul Sepsis

Rezultatele au evidențiat că, în rândul pacienților cu sepsis, numai PCT a oferit date statistice semnificative pentru diagnostic. PCT a avut o valoare AUC de 59,3%, specificitate de 83,72% și sensibilitate de 53,49%, indicându-l ca un biomarker important în diagnosticarea sepsisului. Alte variabile au arătat creșteri semnificative în specificitate, dar cu o scădere a sensibilității.

Discutând aceste date, este evident că PCT joacă un rol vital în diagnosticarea sepsisului datorită specificității sale ridicate, care ajută la identificarea corectă a pacienților fără sepsis. Cu toate acestea, sensibilitatea de 53,49% indică faptul că PCT poate omite aproape jumătate dintre pacienții cu sepsis, subliniind necesitatea utilizării sale alături de alte instrumente pentru a crește acuratețea diagnosticului. Creșterea specificității la alte variabile, acompaniată de scăderea sensibilității, arată dificultatea de a găsi markeri care să fie atât sensibili, cât și specifici.

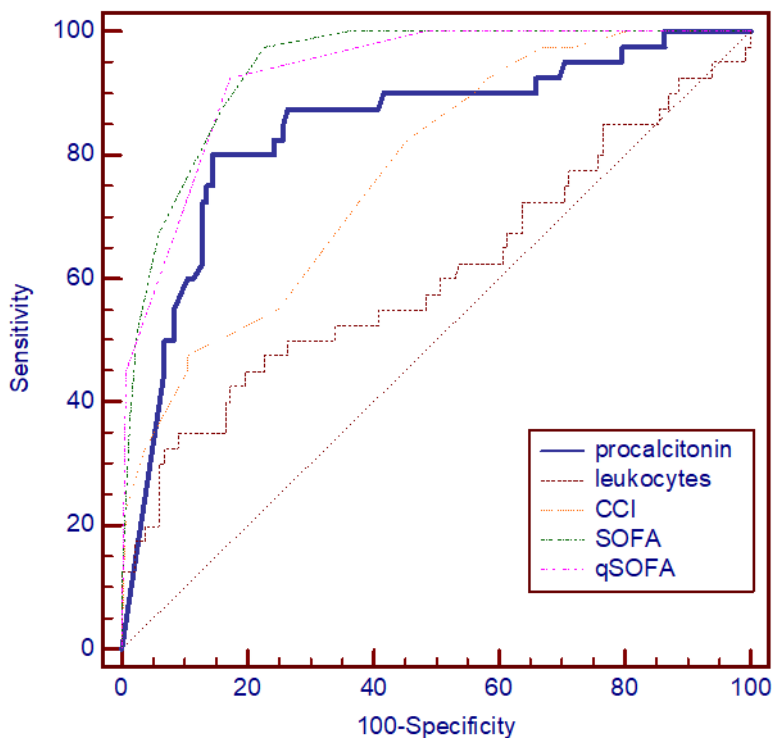


Figura 5. Compararea curbelor ROC pentru grupul Șoc Septic

Cercetarea evidențiază importanța utilizării scorurilor qSOFA și SOFA și a nivelurilor de PCT în diagnosticul și gestionarea șocului septic. Scorul qSOFA are o specificitate de 92,5% și o sensibilitate de 82,71%, fiind eficient pentru identificarea precoce a pacienților cu șoc septic. Scorul SOFA, cu o specificitate de 97,5% și o sensibilitate de 77,44%, este crucial în evaluarea stării pacienților și anticiparea riscului, demonstrat și de AUC de 93,9%. Nivelurile de PCT, cu o specificitate de 80% și o sensibilitate de 85,61%, sunt de încredere în diagnosticare. Utilizarea combinată a acestor instrumente poate îmbunătăți semnificativ rezultatele clinice.

Observăm că scorurile qSOFA și SOFA, alături de monitorizarea nivelurilor de PCT, oferă o abordare robustă pentru diagnosticul și managementul șocului septic. qSOFA, cu sensibilitatea și specificitatea sa ridicate, permite identificarea rapidă a pacienților în stadiile incipiente ale șocului septic. Scorul SOFA, cu o specificitate chiar mai mare și o valoare AUC de 93,9%, este esențial pentru o evaluare detaliată și precisă a stării pacienților, fiind un predictor solid al severității bolii. Nivelurile de PCT completează aceste scoruri prin capacitatea lor de diagnosticare, oferind o imagine clară a stării inflamatorii și infecțioase a pacienților. Astfel, implementarea acestor instrumente în practica clinică poate duce la intervenții mai rapide și mai eficiente, îmbunătățind semnificativ prognosticul pacienților cu șoc septic

4. Discuții

Manifestarea clinică a ITU poate cuprinde o gamă variată de prezentări, de la forme ușoare, precum cistita simplă, până la manifestări severe, inclusiv șocul septic sau chiar deces. În contextul practicii medicale zilnice, evaluarea riguroasă a riscului de progresie a bolii și intervenția promptă atunci când situația o impune [2] reprezintă aspecte de o importanță crucială. În acest sens, există o serie de instrumente și scoruri clinice disponibile pentru evaluarea pacienților cu ITUc. În studiul nostru, ne-am folosit de scoruri validate, precum SOFA și qSOFA, pentru a evalua pacienții diagnosticați cu astfel de infecții [10,13], de asemenea, am utilizat scorul CCI pentru a evalua starea de performanță a pacienților înaintea acestor evenimente acute [11], și biomarkerul PCT pentru a identifica infecțiile bacteriene și impactul sistemic asociat acestora [8,9,14].

Este notabil faptul că numărul leucocitelor au fost doar marginal semnificativ în evaluarea pacienților diagnosticați cu ITUc și a riscului lor de mortalitate. Deși un număr crescut de leucocite poate servi ca un semnal de alarmă cu privire la starea clinică a pacientului, acestea au demonstrat a fi un indicator statistic semnificativ doar în cazul pacienților din grupul cu șoc septic. Cu toate acestea, ele nu au reușit să ofere o precizie notabilă în ceea ce privește diagnosticul diferențial între SIRS și sepsis, care reprezintă o distincție clinică esențială. În plus, atunci când am comparat leucocitele cu celelalte variabile analizate, ele s-au dovedit a fi cel mai puțin exact indicator în definirea bolii și a stadiului acesteia. Această constatare este deosebit de importantă, având în vedere tendința clinicienilor de a acorda o atenție deosebită nivelului de leucocite în evaluarea pacienților cu sepsis.

În analiza noastră, am constatat că vârsta pacienților are un impact semnificativ asupra riscului de a dezvolta șoc septic și de a deceda, cu un risc crescut asociat vârstelor înaintate. Un aspect esențial de luat în considerare este faptul că vârsta reprezintă o variabilă în calculul CCI, iar pacienții în vârstă sunt teoretic mai predispuși la a dezvolta comorbidități. Prin urmare, am evaluat corelația dintre vârstă și CCI folosind coeficientul de corelație Spearman Rho și am obținut rezultate statistic semnificative ($p < 0,001$), confirmând o corelație relevantă între aceste două variabile.

Este important de menționat că CCI nu a fost inițial conceput pentru evaluarea pacienților în contextul unor evenimente acute, iar acest aspect a fost confirmat statistic atunci când am încercat să-l utilizăm pentru a face distincția între stadiile urosepsisului. Cu toate acestea, am identificat cu claritate că o valoare crescută a CCI (cu valoare prag de 10 și o valoare AUC de 86,3%) este asociată cu o probabilitate mai mare de deces. Astfel, CCI se dovedește a fi un factor de risc independent al mortalității.

Echipa condusă de Yang a demarat un studiu cu scopul de a investiga stadiile evolutive ale sepsisului și de a evalua cât de utili pot fi CCI și vârsta în prognozarea riscului de deces în rândul pacienților spitalizați cu sepsis. Concluziile lor au evidențiat că vârsta avansată și comorbiditățile reprezintă unii dintre factorii cei mai semnificativi în determinarea mortalității intra spitalicești și a utilizării resurselor medicale [15]. De asemenea, un studiu multicentric retrospectiv a analizat pacienții spitalizați cu sepsis în unitățile de terapie intensivă din 7 spitale generale din Israel pe o perioadă de 7 ani și a confirmat corelații semnificative între mortalitate și caracteristicile pacienților, inclusiv vârsta și bolile asociate [16].

Disfuncția de organ este un factor asociat cu rate ridicate de morbiditate și mortalitate [17] și, în consecință, contribuie semnificativ la cheltuielile alocate ATI [18]. Pentru a evalua disfuncției de organ sau insuficiența multiorganica în dinamică și pentru a evalua morbiditatea [19], sunt utilizate scorurile de evaluare a insuficienței organelor, precum scorul SOFA. Cu toate că acest scor a fost inițial dezvoltat pentru a descrie și cuantifica funcția organelor, și nu pentru a prezice evoluția pacientului, numeroase studii au demonstrat relația evidentă între disfuncția organelor și mortalitate [20,21]. Scorul SOFA devine tot mai relevant în definirea atât a stării clinice individuale a pacientului, cât și a răspunsului la terapie în contextul studiilor clinice [22]. Acesta a fost validat pe colective mari de pacienți și s-a confirmat a fi un predictor independent al mortalității [23].

În studiul nostru, am constatat că scorul SOFA a fost semnificativ statistic și a dovedit precizie în diagnosticul pozitiv al SIRS și a șocului septic, devenind un predictor independent al mortalității atunci când se atinge o valoare prag de 7. Cu toate acestea, trebuie remarcat că scorul SOFA nu a reușit să clasifice pacienții în grupul cu sepsis, deoarece a prezentat o specificitate ridicată de 91,95%, dar o sensibilitate scăzută de 32,58%.

Scorul qSOFA, în ciuda faptului că include un număr mai mic de variabile și se bazează pe evaluarea clinică a pacienților, în loc să se sprijine pe date paraclinice mai precise, ne-ar putea face să presupunem că va avea o sensibilitate și o specificitate mai reduse decât cele ale scorului SOFA. Cu toate acestea, rezultatele ne surprind, indicând că scorul qSOFA este similar sau chiar superior scorului SOFA în ceea ce privește capacitatea sa de a prezice mortalitatea.

În încercarea de a clasifica pacienții în grupul cu sepsis, scorul qSOFA dezvăluie aceleași limitări ca și scorul SOFA. Cu toate că menține o specificitate ridicată de 98,85%, sensibilitatea sa scade semnificativ la 20,93%.

Aceste constatări ridică întrebări semnificative cu privire la eficacitatea și utilitatea clinică a scorului qSOFA în ceea ce privește diagnosticul pozitiv al pacienților cu sepsis și pot

sugera că este necesară o abordare mai complexă. De asemenea, această analiză ne aduce în atenție nevoia de a investiga în profunzime abordarea diagnostică și de a dezvolta instrumente mai precise pentru evaluarea stării pacienților cu ITUc în scopul unei gestionări mai eficiente pentru a îmbunătăți rezultatele acestor pacienți potențial critici.

PCT, fiind un test simplu, accesibil din punct de vedere financiar și ușor de efectuat, s-a dovedit a deține o importanță semnificativă în ceea ce privește capacitatea sa de a clasifica corespunzător pacienții și de a evalua stadiul evolutiv al urosepsisului. Un nivel de PCT mai mic sau egal cu 4,8 s-a evidențiat drept având cea mai mare capacitate de a exclude diagnosticul de urosepsis în comparație cu celelalte variabile, prezentând o specificitate de 91,30% și o sensibilitate de 85,71%. La o valoare de referință de 12,5, PCT, având un AUC de 77,2% se dovedește a fi un predictor fidel al mortalității. Deși nu demonstrează o sensibilitate foarte ridicată (53,49%), PCT se dovedește a fi cea mai precisă variabilă pentru clasificarea pacienților în grupul cu sepsis, prezentând o specificitate de 83,72% și un AUC de 59,3%.

PCT are abilitatea de a prezice cu precizie prezența bacteriemiei și încărcătura bacteriană la pacienții cu ITUc [24]. Diverse studii au demonstrat că un nivel de PCT mai mare de 2 ng/mL are o specificitate de peste 90% pentru sepsis sau pentru prognoza evoluției către sepsis [25]. În cadrul cercetării noastre, valoarea prag pentru PCT în identificarea pacienților cu sepsis a fost stabilită la 4,8. De menționat că nivelurile de PCT au fost mai ridicate în studiul nostru, posibil din cauza predominanței infecțiilor cu organisme Gram-negative, care, în comparație cu cele Gram-pozitive, determină valori mai înalte ale PCT [26]. De asemenea, diferențele pot fi atribuite și perioadelor de observație variate, care pot conduce la valori prag optime diferite ale PCT pentru diagnosticarea sepsisului [27]. De asemenea, variabilitățile pot fi atribuite diferitelor kit-uri de testare și metodelor utilizate în cadrul studiului nostru [28].

Grupul cu șoc septic a fost relativ ușor de diagnosticat, SOFA, qSOFA și PCT dovedind specificități și sensibilități ridicate. Acest lucru este valabil și pentru pacienții decedați, unde scorurile SOFA, qSOFA, PCT și CCI s-au dovedit a fi predictorii independenți ai mortalității.

Analizând toate variabilele, se observă o deficiență semnificativă a instrumentelor necesare pentru clasificarea pacienților în grupul cu sepsis. Toate variabilele au o specificitate crescută, dar o sensibilitate scăzută. Acest lucru se traduce într-un risc de diagnostic fals negativ, care poate duce la lipsa unui tratament adecvat. Askim et al. au concluzionat în studiul lor că qSOFA a eșuat în identificarea a două treimi din pacienții internați în departamentul de urgență cu sepsis și că nu ar trebui să înlocuiască sistemul tradițional de triaj [29]. Un studiu a avut ca scop evaluarea valorii mai multor scoruri de gravitate a bolii pentru evaluarea prognostică a

sepsisului; acesta a concluzionat că scorurile SOFA și qSOFA nu pot înlocui evaluarea tradițională la pacienții cu risc de dezvoltare a sepsisului [30]. Având în vedere că urosepsis este o patologie cu posibile repercusiuni grave, inclusiv deces, și că există riscul de a clasifica incorect pacienții cu ITU severe, trebuie să acționăm prompt. Terapia antibiotică inițială adecvată (de exemplu, în prima oră) asigură un rezultat îmbunătățit în șocul septic [31,32] și este, de asemenea, crucială în cazul ITU severe [33], așa cum s-a demonstrat și în cazul altor situsuri infecțioase [34]. Terapia antibiotică empirică ține cont de spectrul bacterian așteptat, ratele de rezistență specific instituționale și cerințele individuale ale pacienților [35,36]. Dacă pacientul asociază patologie de aparat urinar care să complice evoluția pacientului, și aici ne referim la factori favorizanți locali pentru apariția ITUc, controlul și/sau eliminarea acestora ar trebui să se facă în primele 6 ore [38].

Analizând datele de mai sus observăm faptul că obstrucția benignă ureterală (n=79, 45.4%) și în deosebi litiază reno-ureterala (n=63, 36,2%) reprezintă factorul de risc local cel mai întâlnit pentru a dezvoltă ITUc. Cu toate acestea pacienții cu obstrucție benignă de ureter tind să dezvolte forme mai puțin severe de ITUc, fiind predispuși în a manifesta doar SRIS (p=0.015 OR=2.23), și având risc redus de a dezvoltă șoc septic (p=0.001, OR=0.21) și deces (p=0.001, OR=0.14). Aceeași tendință poate fi observată și în cazul pacienților care prezintă infecție de tip parenchimos, având o predilecție în a dezvoltă SRIS (p=0.027, OR=2.47).

Diametral opus se află pacienții care au fost diagnosticați cu invazie neoplazică a ureterului (p=0.004, OR=0.15) și colecție purulentă (p=0.001, OR=0.13), aceștia tind să nu fie diagnosticați cu SRIS. Ei prezintă asociere semnificativ statistică cu șocul septic, p=0.001, OR=3,70 în cazul celor cu invazie neoplazică a ureterului, respectiv p=0.013, OR 2.74 în cazul colecțiilor purulente. Mai mult decât atât, obstrucția neoplazică a ureterului prezintă risc intrinsec pentru deces (p=0.001, OR=4.76).

Din punct de vedere statistic, urosepsis reprezintă o povară pentru sistemul de sănătate, direct proporțională cu gravitatea cazului. Cazurile de șoc septic sunt asociate cu o creștere a timpului de spitalizare și a costurilor, necesitând, de asemenea, zile suplimentare în unitatea de terapie intensivă. Sepsisul reprezintă cea mai mare povară financiară pentru spitale și principala cauză de deces în cazurile de terapie intensivă non-coronariană, contribuind la 30-50% din toate decesele din spital [38]. Urosepsisul este o afecțiune urologică severă, cu o rată semnificativă de mortalitate. Pacientul cu ITUc ar trebui să beneficieze de o examinare clinică și paraclinică complexă în timp util, astfel încât să se poată stabili diagnosticul corect și să primească

tratament adecvat [39]. Având în vedere faptul că urosepsis este o patologie care se poate agrava, diagnosticul și tratamentul precoce sunt imperative și pot reduce costurile de spitalizare, precum și morbiditatea și mortalitatea. Populația ar trebui să fie educată cu privire la implicațiile acestei patologii și încurajată să caute ajutor specializat la primele simptome ale ITU [2,40].

Studiul II: Explorarea Rolului Dinamic al Etiologiei Bacteriene în Infecțiile Complicate ale Tractului Urinar

1. Introducere

Urosepsisul, ca o manifestare gravă a disfuncției organice indusă de răspunsul anormal la o infecție originată din tractul urinar sau organele genitale masculine, reprezintă o situație clinică deosebit de delicată. Progresul către urosepsis implică o succesiune complexă de evenimente imunologice, amplificând pericolul și necesitatea intervenției terapeutice imediate [2]. Această perspectivă subliniază esențialul echilibrului între cunoștințele teoretice și abilitățile practice pentru a gestiona eficient pacienții cu astfel de afecțiuni critice.

Definițiile standard pentru categoriile diverse de bacterii rezistente la medicamente propuse de organizații internaționale furnizează un cadru clar pentru înțelegerea rezistenței la antibiotice. Aceste clasificări, cum ar fi rezistența la multiple medicamente (MDR), rezistența "extrem de" sau "foarte extinsă" la medicamente (XDR) și rezistența "pan"-medicamentoasă (PDR), aduc o claritate binevenită în discuțiile despre strategiile terapeutice și gestionarea rezistenței la antibiotice [41].

Cu toate că ghidurile EAU oferă îndrumări valoroase în diagnosticul și tratamentul diferitelor forme de ITU, continuă să existe discrepanțe semnificative la nivel global în ceea ce privește spectrul de patogeni, rezistența la antibiotice și riscul de evoluție către urosepsis [42]. Această diversitate arată complexitatea și specificitatea clinică a fiecărui caz, evidențiind necesitatea adaptării protocoalelor terapeutice la particularitățile fiecărui mediu medical.

Prin această cercetare, ne propunem să explorăm etiologia bacteriană a ITUc și rezistența bacteriană la antibiotice, cu accent pe identificarea unui posibil risc intrinsec asociat dezvoltării urosepsisului. Această investigație nu numai că își propune să completeze lacunele cunoștințelor actuale, dar și să ofere informații practice pentru îmbunătățirea abordării clinice și a managementului pacienților afectați de această afecțiune complexă.

2. Material si metodă

Am realizat un studiu prospectiv ce a inclus pacienți diagnosticați cu ITUc în Secția Urologie a GCH, România. Perioada de cercetare a acoperit intervalul septembrie 2019 - mai 2022. GCH, cu o capacitate de 1220 de paturi, este localizat în orașul Galați și deservește o populație rezidentă de aproximativ 250.000 de locuitori. Acesta răspunde nevoilor de sănătate ale județului Galați, care are o populație totală de aproximativ 450.000 de persoane.

Studiul a primit aprobare etică de la Comisia de Etică a GCH, România, sub numărul de referință 24363/2021.

2.1. Selecția pacienților

Criteriile de includere au constat în confirmarea ITU pe baza culturii de urină și prezența factorilor de risc locali sau sistemici asociați cu ITUc [43].

Au fost aplicate următoarele criterii de excludere: pacienții diagnosticați doar pe baza simptomelor clinice neavând confirmare microbiologică, cu vârsta sub 18 ani, femei însărcinate, antecedente de transplant renal, hemodializă sau dializă peritoneală și pacienți cu date lipsă.

2.2. Colectarea datelor

Anterior internării, s-a efectuat o evaluare clinică cuprinzătoare, incluzând diverși parametri: frecvența cardiacă, tensiunea arterială, frecvența respiratorie, PaO₂, temperatura și Scorul Glasgow pentru comă. Ulterior admisie, au fost prelevate probe de sânge și urină în conformitate cu Standardele Internaționale de Siguranță [44]. La momentul internării în spital, s-a determinat hemoleucograma, bilirubina totală, creatinina și PCT.

Informațiile demografice, manifestările clinice, constatările de laborator și diagnostice au fost documentate. S-a efectuat o examinare amănunțită a fișelor medicale ale pacienților, extrăgându-se date clinice și biologice relevante. Pentru a evalua comorbiditățile care ar putea predispuce pacientul la un status imunocompromis, am utilizat CCI [11].

Identificarea bacteriilor s-a bazat pe o evaluare morfologică a coloniilor, precum și pe caracteristici biochimice, cum ar fi fermentarea lactozei, producția de indol, activitatea ureazei, activitatea decarboxilazei lizinei și producția de hidrogen sulfurat [36]. În situațiile în care distingerea între diferite tipuri de enterobacterii a implicat dificultăți, s-a utilizat sistemul automat Vitek pentru identificare [45].

Tehnica difuziei cu discuri, desfășurată conform ghidurilor Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI), a fost utilizată pentru a determina sensibilitatea antimicrobiană a fiecărei tulpini bacteriene.

2.3. Definierea loturilor de pacienți

Pentru a evalua impactul rezistenței bacteriene asupra rezultatelor clinice ale pacienților cu ITUc, inclusiv riscul de urosepsis și mortalitate, am împărțit pacienții în două grupuri distincte. Primul grup, denumit grupul non-MDR, cuprinde pacienții care prezintă rezistență la mai puțin de trei clase de antibiotice. În mod opus, al doilea grup, cunoscut sub denumirea de grupul MDR, a fost format din pacienții care manifestă rezistență la trei sau mai multe clase de antibiotice.

Pe baza prezentării clinice și paraclinice a pacienților, respectând în același timp definițiile actuale, am clasificat pacienții în alte două loturi: cei diagnosticați cu ITUc și cei cu

urosepsis. Pacienții diagnosticați cu urosepsis au fost cei care au prezentat la internare sau în cursul spitalizării o ITUc dovedită prin cultură de urină și SRIS.

Pacienții a căror tablou clinic a evoluat către șoc septic și ulterior au decedat în timpul spitalizării au fost incluși într-un grup distinct, denumit grupul decedați.

2.4. Analiza statistica

Datele au fost considerate ca variabile nominale sau cantitative. Variabilele nominale au fost caracterizate prin frecvențe. Variabilele cantitative au fost testate pentru normalitatea distribuției utilizând testul Kolmogorov–Smirnov și au fost caracterizate prin mediană și interval minim-maxim sau prin medie și SD, când a fost cazul. Testul chi-pătrat a fost utilizat pentru a compara frecvențele variabilelor nominale. Variabilele cantitative au fost comparate folosind testul t Student sau testul U Mann–Whitney, când a fost cazul.

Nivelul de semnificație statistică a fost stabilit la $p < 0,05$. Analiza statistică a fost realizată folosind SPSS pentru Windows versiunea 23.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, SUA).

3. Rezultate

În intervalul de timp în care am efectuat studiul au fost internați în Secția Urologie a GCH 174 de pacienți diagnosticați cu ITUc și urosepsis. Dintre aceștia doar 102 au avut confirmare microbiologică și au fost incluși în acest studiu. Dintre cei 72 de pacienți cu infecție confirmată doar clinic: 28 au avut urocultură sterilă, cel mai probabil în contextul antibioterapiei administrate în prespital; 24 au avut flora microbiană mixtă probabil din cauza recoltării incorecte și 10 pacienți nu au avut recoltată proba pentru urocultură (Figura 6).

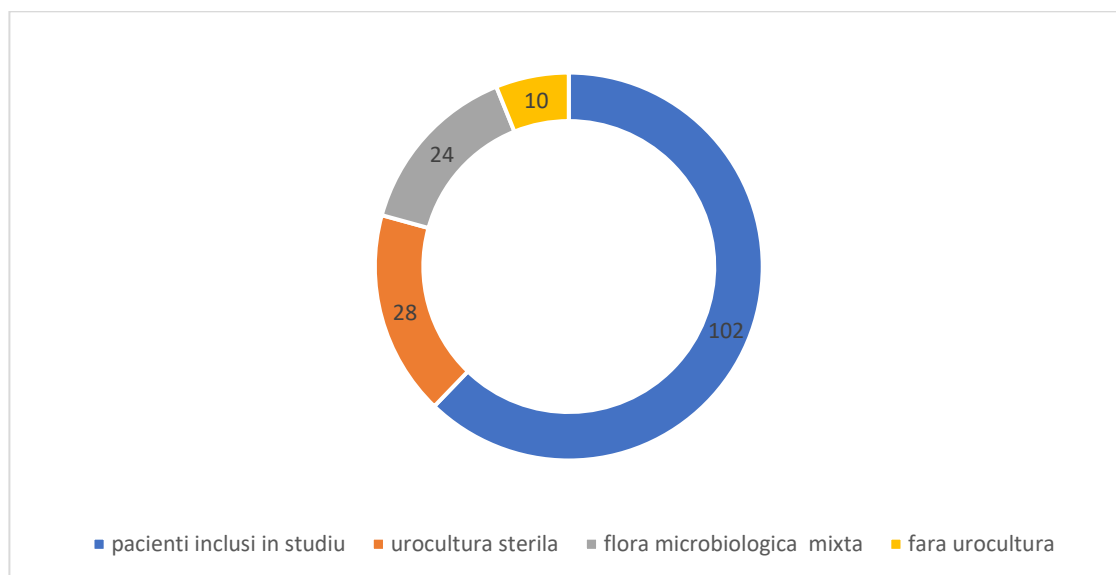


Figura 6. Pacienți incluși în studiu

Examinând vârsta pacienților în funcție de decada lor de viață s-a evidențiat o incidență crescută a ITUc o dată cu înaintarea în vârstă. Vârsta medie a fost de 60,78 de ani cu o SD de 15,99. Din totalul pacienților 33 au fost de sex feminin, reprezentând 32,35%. 37 de pacienți au provenit din mediul rural, reprezentând 36,27% din total.

În funcție de starea clinică a pacienților 64 de pacienți, reprezentând 62,75% au fost diagnosticați cu urosepsis, restul fiind încadrați în grupul ITUc. Din întreaga cohortă de pacienți, un număr total de 14 indivizi, reprezentând o proporție de 13,72%, au decedat în timpul șederii lor în spital (Figura 7).

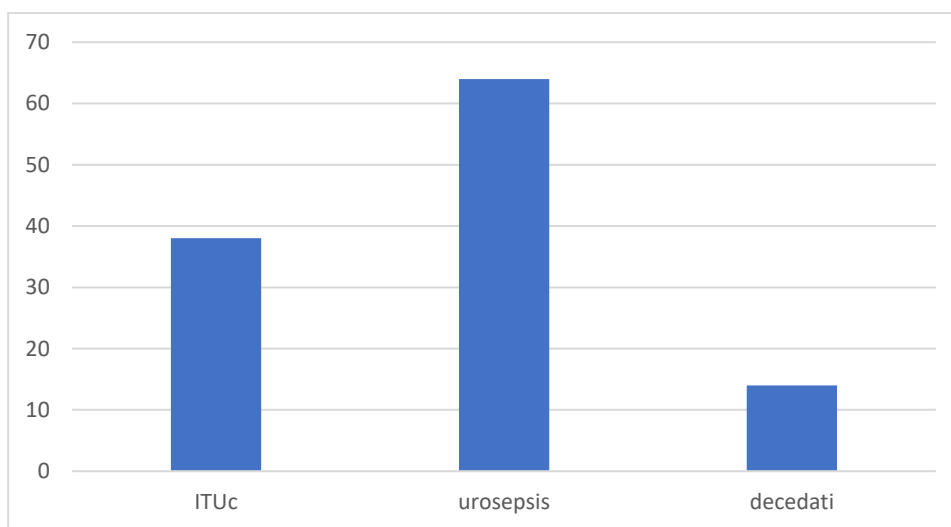


Figura 7. Încadrarea pacienților în grupe de diagnostic

Un număr semnificativ de pacienți, respectiv 41 (40,2%), au fost diagnosticați cu infecții MDR reflectând complexitatea și importanța acestei condiții clinice (Figura 8).

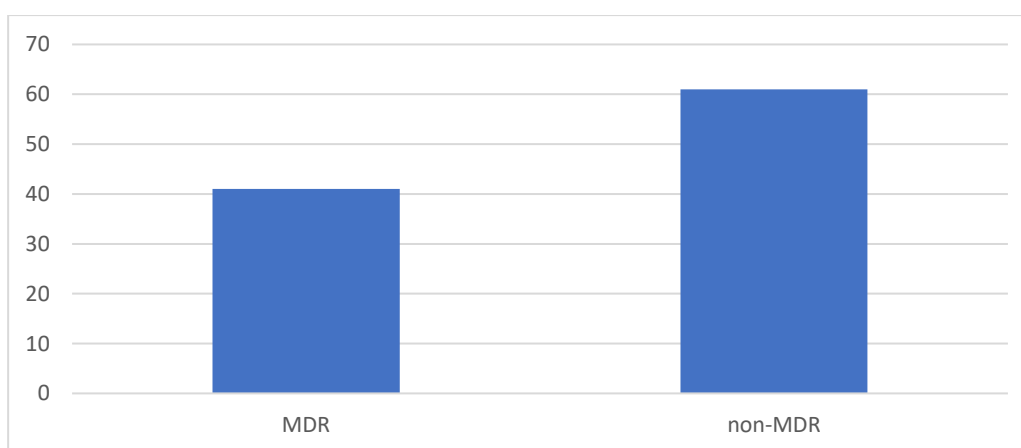


Figura 8. Încadrarea bacteriilor în grupe în funcție de rezistența la antibiotice

Din numărul total de pacienți înscriși în studiul nostru, un subgrup format din 32 de persoane, reprezentând 31,37%, a fost identificat ca purtător cronic de cateter urinar, inclusiv catetere uretro-vezicale, cistostomii, splinturi și stenturi ureterale, precum și nefrostomii.

Din perspectiva etiologică bacteriologică, *E. coli* a fost identificată ca patogen predominant, afectând 51 de pacienți și reprezentând o proporție semnificativă de 50% din cazurile investigate. De menționat că *Klebsiella spp.* s-a manifestat ca agent cauzator în 27 de cazuri, reprezentând o proporție semnificativă de 26,47%. Prezența infecției cu *Enterococcus spp.* a fost documentată la 13 pacienți (12,74%), în timp ce *Pseudomonas* a apărut ca factor etiologic în contextul clinic al opt pacienți (7,8%). Este important de menționat că o infecție cauzată de *Proteus* a fost raportată la doi pacienți, în timp ce un alt pacient a dezvoltat o infecție cauzată de *Streptococcus beta-hemolitic* (Figura 9).

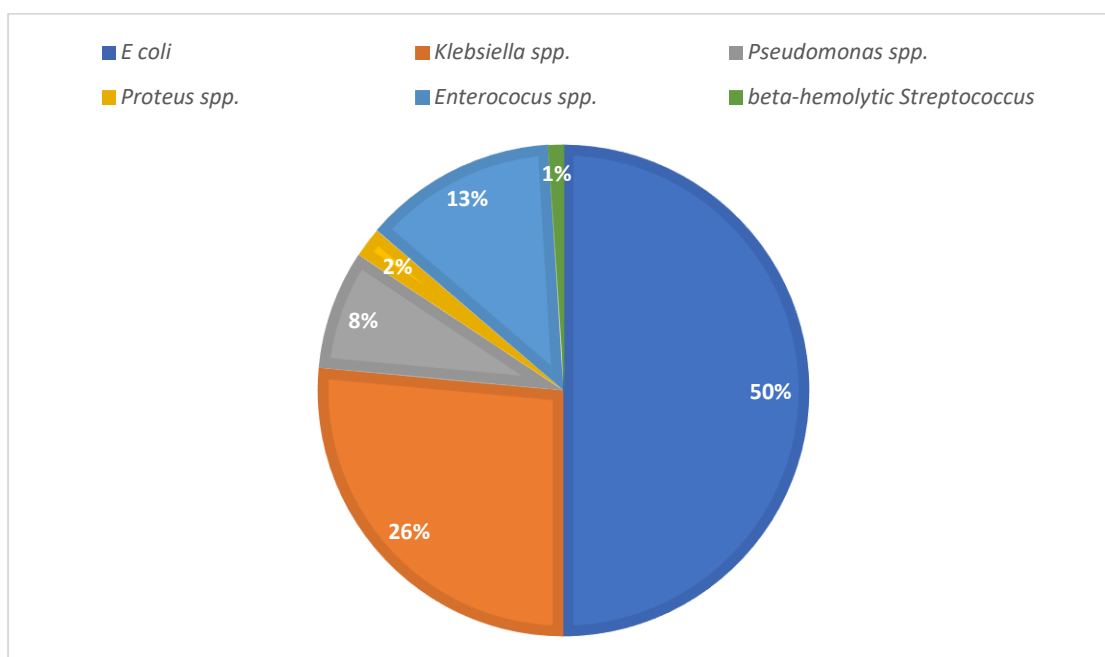


Figura 9. Etiologia bacteriană

Atunci când am examinat rezistența la antibiotice independent de tipul specific de microorganisme, se evidențiază concluzii remarcabile. Deosebit de îngrijorătoare este rezistența în creștere întâlnită față de peniciline, cu ampicilina prezentând o rată de rezistență remarcabil de înaltă, de 74,5%. Similar, combinația trimetoprim-sulfametoxazol suscită o rezistență considerabilă, bacteriile evidențiind o prevalență a rezistenței de 58,82%. Fluorochinolonele, ciprofloxacina și levofloxacina, se confruntă cu o barieră semnificativă, prezentând rate de rezistență de 49%, respectiv 37,25%. De remarcat este faptul că cefalosporinele prezintă un model consecvent de rezistență, cu o tendință de scădere treptată în cazul generațiilor succesive. În mod specific, cefalosporinele de prima generație prezintă o rată de rezistență de 35,29%, urmată de 32,35% pentru a doua generație, 31,37% pentru a treia generație și o rată relativ mai mică de rezistență de 24,5% pentru a patra generație, reprezentată de Cefepime. Apariția rezistenței este întâlnită și în cazul amikacinei și tigeciclinei, afectând 12,75% din populația

bacteriană. În cazul carbapenemelor, se observă un profil similar de rezistență, cu meropenem și ertapenem prezentând o rată paralelă de rezistență de 11,76%. Cu toate acestea, este demn de menționat că piperacilina-tazobactam se evidențiază ca o resursă terapeutică puternică, deoarece doar 9,8% dintre tulpinile bacteriene studiate au prezentat rezistență la această combinație (Figura 10).

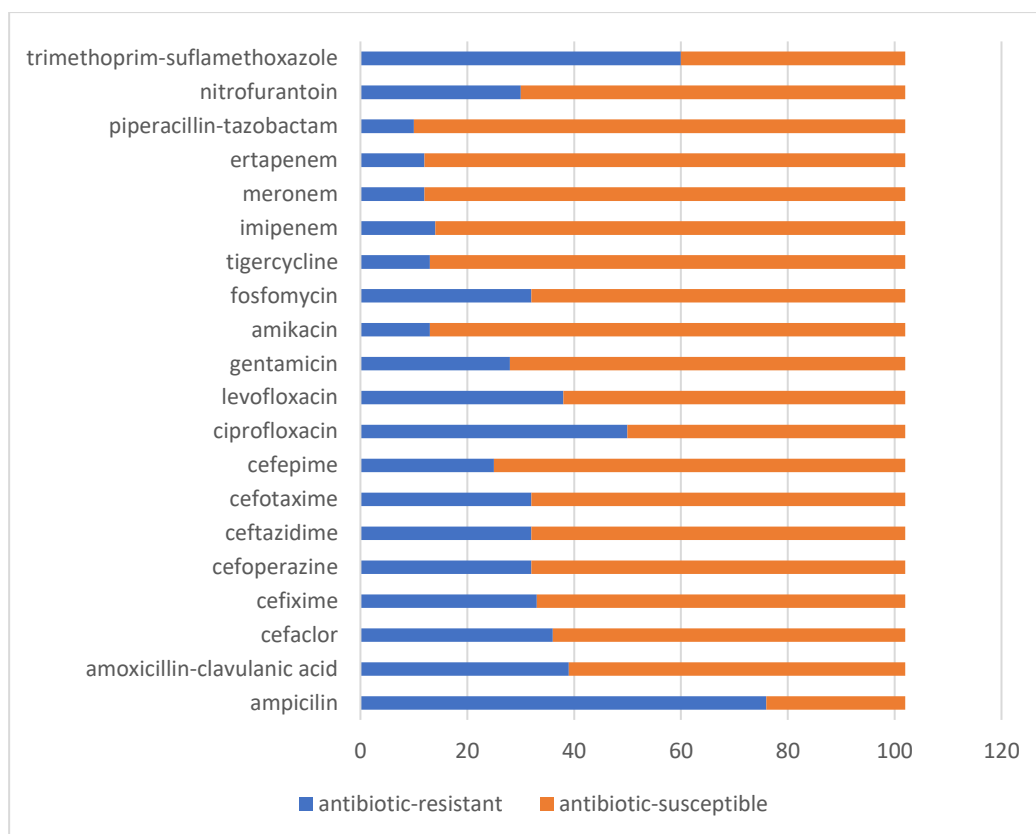


Figura 10. Rezistența bacteriană la antibiotice

Prin examinarea individuală a profilului de rezistență la antibiotice pentru fiecare specie bacteriană, devin evidente modele distinctive. Deosebit de semnificativă este observația în cadrul speciei *E. coli*, unde un subgrup de 12 tulpini, reprezentând 23,53% din cazuri, prezintă fenotip MDR. În ceea ce privește pacienții diagnosticați cu infecții *Klebsiella*, o proporție semnificativă de 13 persoane, reprezentând 48,14%, a prezentat dezvoltarea îngrijorătoare a infecției MDR. Între acești pacienți, un subgrup notabil de 6 persoane, constituit din 22,22% din total, s-a dovedit a fi o infecție XDR, în timp ce un singur pacient (3,7%) a manifestat fenotipul PDR alarmant. În cazul tulpinilor de *Enterococcus*, rezultă o constatare importantă, cu 7 cazuri reprezentând 53,84%, care demonstrează fenotipul MDR. În ceea ce privește infecțiile cu *Pseudomonas*, 50% sunt clasificate ca MDR, cu o tulpină identificată ca XDR și o altă tulpină identificată ca PDR. Studiul nostru a inclus doar 2

pacienți care au dezvoltat infecție cu *Proteus*. Toate aceste tulpini bacteriene au fost identificate ca MDR , cu una dintre ele clasificată ca XDR (Figura 11).

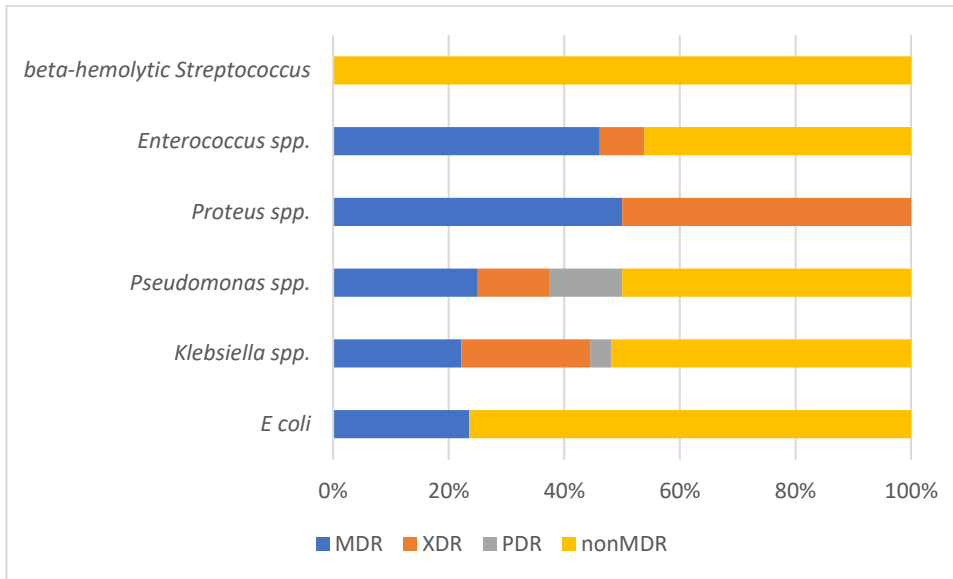


Figura 11. Status MDR în funcție de etiologia bacteriană

Testul Chi-pătrat a fost utilizat pentru a evidenția corelația dintre prezența infecției MDR și existența cateterelor urinare permanente, rezultând o valoare p de 0,002, ceea ce semnifică o interdependență statistică semnificativă. În scopul evaluării dacă infecția MDR reprezintă un factor intrinsec de risc pentru mortalitate, s-a folosit testul Chi-pătrat, generând o valoare p de 0,048, stabilind semnificația statistică a acestei asocieri. Utilizând același test, am examinat dacă există o corelație între infecția MDR și riscul de dezvoltare a urosepsisului. Valoarea rezultată a p de 0,199 sugerează că nu există o interdependență semnificativă între cele două variabile. În același context, s-a demonstrat că nu există corelații între gen și mediul de proveniență și riscul de dezvoltare a infecției MDR (Tabel 29).

Prin utilizarea testului U Mann-Whitney, am evaluat interdependența dintre comorbidități, reprezentate de CCI, și infecția MDR, rezultând o valoare p sub 0,001 și, astfel, confirmând această ipoteză. Folosind testul t Student, am analizat corelația dintre vârstă și riscul de a dezvolta infecție MDR, obținând o valoare p sub 0,001 și, astfel, demonstrând această interdependență (Tabelul 29). Similar, același test a fost aplicat pentru a evalua corelația dintre vârstă și existența cateterelor urinare permanente, generând o valoare p < 0,001, indicând o corelație puternică între aceste două variabile (Tabelul 2).

Tabel 2. Analiza bivariată a variabilelor în funcție de starea MDR

Pentru a evidenția dacă există o corelație între etiologia bacteriană a ITUc și riscul de a

	Toti pacienții (n-102)	nonMDR (n-61)	MDR (n-41)	Valoare p
Vârsta (ani), mean+/-SD	60.78=/-15.996	55.07+/-15.616	69.29 +/- 12.498	0.0001**
mediu, urban (n, %)	65 (63.7)	42 (68.9)	23 (56.1)	0.18*
Sex, male (n, %)	69 (67.6)	37 (60.7)	32 (78.0)	p=0.066*
CCI (median-min-max)	7-0-13	4-0-13	8-1-13	p=0.004** *
Decedat (n, %)	14 (13.7)	5 (8.2)	9 (22.0)	p=0.048*
Cateter urinar (n, %)	32 (31.4)	12 (19.7)	20 (48.8)	p=0.002*
Urosepsis (n, %)	64 (64.7)	36 (59.0)	26 (63.4)	p=0.199*

dezvolta urosepsis, am folosit testul Chi-pătrat. Am efectuat o analiză asupra bacteriilor care au fost întâlnite cel mai frecvent. Nu s-a găsit nicio corelație semnificativă din punct de vedere statistic în cazul *E. coli* (p = 0,41), *Klebsiella* (p = 0,06) sau *Enterococcus* (p = 0,60). Infecția cu *Pseudomonas* s-a dovedit a fi un factor protector împotriva dezvoltării urosepsisului (p = 0,021, OR = 0,171) (Tabel 3).

Tabel 3. Analiza bivariată a speciilor bacteriene în funcție de diagnostic

	Toți pacienții (n-102)	cUTI (n-38)	Urosepsis (n-64)	Valoare p*	OR (CI 95%)
<i>E coli</i> (n, %)	51 (50)	21 (55.3)	30 (46.9)	0.41	0.71 (32-160)
<i>Klebsiella</i> (n, %)	27 (26.5)	6 (15.8)	21 (32.8)	0.06	2.6 (94-71.9)
<i>Enterococcus</i> (n, %)	13 (12.7)	4 (10.5)	9 (14.1)	0.60	1.39 (39-486)
<i>Pseudomonas</i> (n, %)	8 (7.8)	6 (15.8)	2 (3.1)	0.021	0.172 (33-90)

*test Chi-pătrat; OR-risc relativ; CI-interval de încredere

Tabel 4. Analiza bivariată a speciilor bacteriene în funcție de statusul MDR

	Toți pacienții (n-102)	nonMDR (n-61)	MDR (n-41)	Valoare p*	OR (CI 95%)
<i>E coli</i> (n, %)	51 (50)	39 (62.9)	12 (29.3)	0.001	0.233 (10.0-54.0)
<i>Klebsiella spp.</i> (n, %)	27 (26.5)	12 (19.7)	15 (36.6)	0.058	2.356 (9.6-57.7)
<i>Enterococcus spp.</i> (n, %)	13 (12.7)	6 (9.8)	7 (17.1)	0.283	1.887 (58.5-60.88)
<i>Pseudomonas spp.</i> (n, %)	8 (7.8)	3 (4.9%)	5 (12.2%)	0.180	2.685 (60.5-119.2)

*test Chi-pătrat; OR-risc relativ; CI-interval de încredere

Pentru a investiga dacă ITUc reprezintă un factor de risc pentru a fi MDR în funcție de etiologia bacteriană, am utilizat testul Chi-pătrat. S-a efectuat o analiză asupra bacteriilor întâlnite cel mai frecvent. Infecția cu *E. coli* s-a dovedit a fi un factor protector împotriva rezistenței la antibiotice ($p = 0,001$, OR 0,233). Celelalte etiologii bacteriene nu au prezentat o asociere statistic semnificativă cu infecția MDR (Tabelul 4).

4. Discuții

În studiul nostru, vârsta medie a pacienților a fost de $60,78 \pm 15,99$ de ani. Această constatare susține ideea că ITUc sunt o condiție cu o prevalență crescută asociată înaintării în vârstă. Considerăm că patologiile asociate vârstei înaintate acționează ca factori de risc pentru dezvoltarea ITUc, așa cum este demonstrat statistic prin testul de corelație Spearman rho ($p < 0,001$). În plus, există o dependență semnificativă legată de vârstă în ceea ce privește riscul de a dezvolta o infecție MDR ($p < 0,001$). Observația menționată primește o susținere suplimentară din corelația statistic semnificativă între înaintarea în vârstă și utilizarea dispozitivelor permanente de drenaj urinar ($p < 0,001$), precum și asociația remarcabilă între dispozitivele urinare și susceptibilitate crescută la infecții MDR ($p = 0,002$). Atiyah et al. au concluzionat în lucrarea lor că utilizarea tot mai frecventă a cateterelor permanente a condus la un număr semnificativ de complicații, infecția fiind cea mai frecventă. Patogenii responsabili de infecțiile tractului urinar formează biofilme pe suprafețele dispozitivelor medicale, permițându-le să evite apărarea organismului gazdă și să dezvolte rezistență la agenții antimicrobieni [46]. Într-un studiu din 2016 care a implicat o cohortă de 585 de pacienți diagnosticați cu urosepsis, s-a descoperit o asociere semnificativă între utilizarea cateterelor urinare permanente, prezența comorbidităților și vârsta înaintată, și o incidență crescută a infecțiilor MDR, conducând în cele din urmă la o vulnerabilitate sporită în dezvoltarea șocului septic [47].

Prevalența observată a infecțiilor MDR în cadrul studiului nostru (40,2%) depășește ratele raportate în literatura existentă. Această disparitate poate fi atribuită în principal atributelor distinctive ale eșantionului nostru de studiu, care a inclus pacienți vârstnici cu multiple comorbidități și istoric extins de tratament medicamentos, inclusiv antibioterapie [48]. Tulpinile de *E. coli* izolate de la pacienții cu urosepsis prezintă o prevalență mai mică a caracteristicilor genetice care sunt fenotipic traduse în virulență și au mai puține șanse să provină de la un tip uropatogen decât tulpinile izolate de la pacienții cu ITU necomplicate. Organismele izolate din ITUc și urosepsis au tendința de a fi mai rezistente la antibiotice decât tulpinile izolate în UTI simple [49].

În cadrul studiului nostru, nu am identificat dovezi ale unei asocieri semnificative din punct de vedere statistic ($p = 0,199$) între infecția MDR și riscul de a dezvolta a urosepsis. Această constatare este în concordanță cu concluziile trase de Shaw et al., care au efectuat un studiu separat și au determinat că factorii gazdă, mai degrabă decât microorganismele specifice sau modelele de rezistență antimicrobiană, influențează în principal apariția urosepsisului [50]. Cu toate acestea, infecția MDR a fost stabilită ca un factor de risc autonom pentru mortalitate

($p = 0,048$). Este recunoscut faptul că pacienții afectați de infecții MDR prezintă frecvent mai multe comorbidități. Mai mult, există o corelație semnificativă între infecția rezistentă la multiple antibiotice și administrarea unei terapii empirice inadecvate. În timp ce unele studii evidențiază infecția MDR ca un factor de risc independent pentru mortalitate, altele accentuează rolul său ca factor de risc pentru terapia inadecvată cu antibiotice. Acesta din urmă, la rândul său, este identificat ca un factor de risc independent pentru mortalitate[51,52].

În cadrul studiului *E. coli* a prezentat cea mai mare prevalență, acoperind 50% din cazuri, urmată de *Klebsiella* într-o proporție de 26,47%. *Enterococcus* și *Pseudomonas* au fost, de asemenea, identificate, reprezentând 12,74%, respectiv 7,8% din cazuri. Literatura indică faptul că bacteriile Gram-negative au fost identificate ca agenți etiologici predominanți, contribuind la majoritatea cazurilor de ITUc. Distribuția bacteriilor Gram-negative în cohorta analizată de Wagenlehner et al. în 2007 a fost următoarea: *E. coli* a reprezentat 50% din cazuri, în timp ce *Proteus spp.*, *Enterobacter* și *Klebsiella* au contribuit împreună cu 15% din cazuri. *Pseudomonas aeruginosa* a fost identificată ca factor cauzator în 5% din cazuri [53]. Peisajul microbial al ITUc prezintă o heterogenitate, cuprinzând o gamă diversă de specii bacteriene Gram-negative și Gram-pozitive. Acest spectru de bacterii poate evidenția variații geografice, fluctuații temporale și disparități intra-instituționale chiar și în cadrul aceleiași unități de sănătate [54-56]. Este de o importanță deosebită pentru fiecare unitate medicală să stabilească un sistem de supraveghere cuprinzător pentru a documenta cu exactitate infecțiile de tract urinar, concentrându-se în mod specific pe ITUc și ITU nosocomiale. Această evidență minuțioasă permite abordarea individualizată și adaptată în gestionarea acestor infecții.

În momentul evaluării posibilității ca etiologia bacteriană să prezinte un risc intrinsec pentru dezvoltarea urosepsisului, bacteriile cel mai des întâlnite nu au arătat semnificație statistică. În schimb, *Pseudomonas* a ieșit în evidență ca un factor de protecție împotriva dezvoltării urosepsisului ($p = 0,021$, OR = 0,171). Acest lucru sugerează că ITUc cauzate de acest agent etiologic specific au un risc mai scăzut de a evolua în urosepsis. Cu toate acestea, având în vedere că în cohorta noastră există doar opt cazuri (7,8%) de infecții cu *Pseudomonas*, nu putem extrapola acest rezultat cu încredere. Investigarea ulterioară pe grupuri de pacienți mai numeroase va fi necesară pentru a valida această constatare.

În ceea ce privește rezistența la antibiotice, studiul nostru s-a concentrat pe pacienții cu ITUc și urosepsis, mulți dintre aceștia având comorbidități semnificative, vârstă înaintată și catetere urinare permanente. Am identificat o prevalență semnificativă a rezistenței la antibioticele de primă linie. În mod specific, penicilinele au prezentat o rată generală de rezistență de 74,5%, cu tulpinile de *Klebsiella* manifestând rezistență intrinsecă la ampicilină

(100%). Mai mult, am identificat rate ridicate de rezistență: 58,82% pentru trimetoprim-sulfametoxazol și 49% pentru fluorochinolone, incluzând ciprofloxacina, în timp ce levofloxacin a prezentat o rată de rezistență de 37,25%. În mod specific, rezistența la cefalosporine a prezentat o corelație inversă cu generația antibioticului, cu cefalosporinele de generația a patra prezentând o rată de rezistență de 24,5%, iar cele de prima generație o rată de rezistență de 35,29%. Conform constatărilor studiului nostru, pentru a obține efectul terapeutic dorit utilizând principiul escaladării în terapia cu antibiotice pentru pacienții cu urosepsis, aceste antibiotice menționați anterior ar trebui excluse, cu excepția posibilă a cefalosporinelor de generația a patra. Antibioticele care au demonstrat rate scăzute de rezistență includ amikacina, tigeciclina (12,75%), carbapenemele (11,76%) și piperacilina-tazobactam (9,8%). Aceste antibiotice ar trebui luate în considerare în tratamentul unui pacient cu urosepsis având prognostic potențial nefavorabil până a avea rezultatul antibiogramii.

Un studiu desfășurat în România în 2018, care a implicat 916 pacienți diagnosticați cu ITU, a identificat *E. coli* ca agent etiologic principal, cu o prevalență de 42,9%, urmat de *Enterococcus faecalis*, cu o prevalență de 21,17%, și *Klebsiella spp.*, cu o prevalență de 18,66%. Această cercetare a relevat rate de rezistență la antibiotic pentru Levofloxacin care depășeau 30% în cazul *E. coli* și peste 40% pentru *Enterococcus*. De asemenea, s-a constatat că tulpinile de *Klebsiella* dezvoltaseră rezistență semnificativă la carbapeneme și aminoglicozide, cu o prevalență de peste 10%. Cu toate că ratele de rezistență raportate în acest studiu sunt alarmante, trebuie remarcat că acestea sunt mai mici în comparație cu cele găsite în cercetarea noastră. Este important să subliniem că studiul din România a inclus toate ITU, în timp ce cercetarea noastră s-a concentrat exclusiv pe analiza ITUc. Această distincție întărește ideea că același protocol de tratament empiric cu antibiotice nu ar trebui aplicat pentru ITUc ca în cazul ITU simple [57,58].

Cercetarea lui Bischoff identifică factori de risc specifici legați de rezistența la antibiotice în ITU. Acești factori de risc se aliniază cu condițiile care cresc susceptibilitatea unei persoane la ITUc. Studiul sugerează că, în cazurile în care acești factori de risc lipsesc, cefalosporinele reprezintă o alegere potrivită pentru terapia empirică. Cu toate acestea, pentru pacienții care prezintă acești factori de risc, piperacilină-tazobactam poate reprezenta o variantă terapeutică superioară fluorochinolonei, cefalosporinelor sau gentamicinei. Acest studiu subliniază importanța supravegherii locale a ratelor de rezistență și a factorilor de risc pentru optimizarea terapiei empirice într-un context geografic specific [59].

În 2019, Jiang et al. au publicat un studiu retrospectiv care a analizat 94 de pacienți diagnosticați cu urosepsis. Agentul etiologic principal identificat a fost *E. coli* (64,62%), urmat

de *Klebsiella spp.* (21,84%). Studiul a evidențiat o rată de rezistență care depășea 80% pentru peniciline, cefalosporine de la prima la a treia generație și chinolone, cu o susceptibilitate de 50% pentru aminoglicozide și 100% pentru carbapeneme [60].

Prevalența globală a infecțiilor în urologie este un studiu realizat de Tandogdu și colegii săi, care cuprinde pacienți internați în departamentele de urologie din întreaga lume. Studiul evaluează infecțiile asociate îngrijirii medicale și riscul acestora de a progresa către urosepsis. Patogenul cel mai frecvent identificat este *E. coli* (43%), urmat de *Enterococcus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* și *Klebsiella spp.* S-a raportat o rată de MDR de 45% pentru *Enterobacteriaceae*. Singura clasă de antibiotice care prezenta o rată de rezistență mai mică de 10% au fost carbapenemele [61].

Având în vedere faptul că bacteriile MDR sunt întâlnite mai frecvent ca agenți etiologici în cazul ITUc și urosepsis, inclusiv rezistența la carbapeneme, Chen enumeră ca resurse terapeutice potențiale, în acest sens, polimixinele, fosfomicina, tigeciclina, nitrofurantoina, linezolidul și daptomicina. Cu toate acestea, este imperativ să subliniem că această concluzie necesită studii suplimentare [61]. Similar, într-un studiu realizat de Lee et al., s-a concluzionat că, în gestionarea pacienților cu ITU care îndeplinesc criteriile pentru sepsis critic la prezentarea inițială, este recomandabil să se ia în considerare prescrierea empirică a antibioticelor cu spectru larg capabile să abordeze potențialele modele de rezistență la medicamente. Astfel de antibiotice pot include tigeciclina, carbapeneme sau cefalosporine de generația a patra [62].

Pentru a înțelege pe deplin profilurile de rezistență la antibiotice ale fiecărei specii bacteriene în mod comprehensiv, se observă proporții semnificative de cazuri MDR pentru *Proteus* (100%), *Enterococcus* (53,86%) și *Pseudomonas* (50%). Cu toate acestea, având în vedere prevalența relativ scăzută a acestor bacterii în cadrul studiului nostru, nu este fezabil să facem comparații semnificative și să determinăm impactul lor asupra progresiei ITUc în zona noastră geografică. Pentru a îmbunătăți înțelegerea, acest studiu ar beneficia de includerea unei baze de date mai mari și mai diverse, cu un număr mai mare de subiecți colectați prospectiv pe o perioadă extinsă. Analizând dacă speciile bacteriene implicate în ITUc poartă un risc individual de a fi MDR, am identificat că *E. coli* are un risc mai mic de a fi MDR ($p = 0,001$, OR 0,233). Acest lucru indică faptul că infecțiile cu *E. coli* sunt mai susceptibile să fie dobândite în comunitate și nu asociate cu mediul medical [63]. Aceeași concluzie se desprinde și din rezultatele analizate și publicate în 2018 de Centrul European pentru Prevenirea și Controlul Bolilor (ECDC) privind rezistența la antibiotice în cazul *E. coli* (de exemplu, 22,8% pentru cefalosporine de generație a treia și 0% pentru carbapeneme) în România [13]. Acest raport evidențiază, de asemenea, rata MDR în infecțiile cauzate de *Klebsilla spp.* (de exemplu, 67,3%

pentru cefalosporine de generație a treia și 20,5% pentru carbapeneme) în țara noastră, împreună cu riscul viitor de a lipsi soluții terapeutice pentru gestionarea infecțiilor cauzate de acest agent patogen [13]. Studiul nostru subliniază, de asemenea, aspectul îngrijorător rezident în faptul că *Klebsiella*, ca agent patogen prevalent în peste un sfert dintre cazuri, prezintă o rată semnificativă de MDR de 48,14%. În aceste cazuri, un subset semnificativ de 22,22% prezintă caracteristici XDR, în timp ce încă 3,7% demonstrează fenotipul PDR alarmant. *Klebsiella* este al doilea agent etiologic cel mai frecvent, dar prezintă rezistență semnificativă la antibioticele de primă linie, așa cum a fost demonstrat anterior de Mishra în India [32] și Petca în România [26]. Este imperativ să se desfășoare investigații suplimentare pentru a stabili posibila asociere a acestei tulpini cu infecțiile asociate îngrijirii medicale și pentru a implementa strategii proactive menite să reducă dinamica de transmitere a acesteia.

Capitolul III. CONCLUZII

Aceasta lucrare oferă perspective valoroase asupra complexității ITUc și a provocărilor asociate cu diagnosticarea și managementul urosepsisului. Infecțiile urinare pot varia de la simple cistite până la șoc septic și deces, subliniind importanța unei evaluări rapide și precise a riscului de progresie a bolii. Studiul nostru aduce contribuții esențiale la înțelegerea și optimizarea utilizării instrumentelor clinice în evaluarea acestor pacienți.

Am demonstrat că, deși scorurile SOFA și qSOFA sunt utile pentru evaluarea disfuncției organice și a răspunsului la terapie, acestea prezintă limitări semnificative în clasificarea pacienților cu urosepsis, având o sensibilitate scăzută. Totuși, ambele scoruri au dovedit a fi predictoare independente ale mortalității, cu qSOFA oferind chiar o specificitate superioară în acest context. Aceasta evidențiază necesitatea de a nu înlocui sistemele tradiționale de triaj cu aceste scoruri, ci de a le utiliza complementar pentru a evita riscul unui diagnostic fals negativ, care ar putea duce la lipsa tratamentului adecvat.

În contrast, PCT s-a remarcat ca un marker deosebit de valoros în discriminarea pacienților cu urosepsis, având capacitatea de a clasifica corect pacienții în funcție de severitatea bolii. Nivelurile ridicate de PCT au fost asociate cu prezența bacteriemiei și încărcăturii bacteriene, iar specificitatea și sensibilitatea sa, deși nu perfecte, sunt superioare celorlalte variabile studiate. Această constatare subliniază potențialul PCT de a deveni un element central în protocoalele de diagnostic și tratament al urosepsisului.

Pe de altă parte, analiza noastră a evidențiat corelația semnificativă între vârsta avansată, valoarea ridicată a CCI și mortalitate. Pacienții în vârstă și cei cu comorbidități multiple prezintă un risc crescut de a dezvolta șoc septic și deces. Deși CCI nu a fost dezvoltat inițial pentru evaluarea evenimentelor acute, acest studiu confirmă că o valoare CCI ridicată este un factor de risc independent pentru mortalitate în contextul urosepsisului. Această informație este crucială pentru personalizarea tratamentului și alocarea resurselor clinice, asigurând o intervenție adecvată și promptă.

În cadrul cercetării, a fost evidențiată o corelație semnificativă între vârsta înaintată, prezența comorbidităților și riscul crescut de a dezvolta infecții MDR. În plus, utilizarea cateterelor urinare permanente s-a dovedit a fi un factor major în creșterea susceptibilității la aceste infecții, subliniind necesitatea unor măsuri stricte de control al infecțiilor în unitățile medicale. Studiul nu a demonstrat o legătură semnificativă între infecțiile MDR și riscul de a dezvolta a urosepsis, sugerând că factorii gazdă joacă un rol mai important în această progresie, dar în același timp infecția cu fenotipuri MDR se dovedește a fi factor de risc pentru mortalitate.

Analiza spectrului bacterian a relevat predominanța bacteriilor Gram-negative, în special *E. coli*, ca agent etiologic principal, urmat de *Klebsiella spp.*, care a prezentat o rezistență ridicată la antibioticele de primă linie. Supravegherea locală a rezistenței bacteriene este foarte importantă pentru optimizarea tratamentelor empirice. În contextul creșterii prevalenței tulpinilor bacteriene multirezistente, inclusiv a celor cu fenotipuri XDR și PDR, este imperativă dezvoltarea unor strategii proactive pentru controlul și prevenirea răspândirii acestor agenți patogeni, asigurând astfel un management eficient al ITUc și al urosepsisului. Pentru tratamentul empiric cu antibiotice la pacienții cu cUTI care prezintă un risc ridicat de a dezvolta urosepsis și de a avea o evoluție clinică potențial nefavorabilă, se recomandă terapia cu antibiotice cu spectru larg. Aceasta poate include antibiotice precum amikacina, tigeciclina, carbapenemele și piperacilina–tazobactam

Din punct de vedere economic și al sănătății publice, urosepsisul reprezintă o povară semnificativă pentru sistemul de sănătate, asociată cu creșterea timpului de spitalizare, a costurilor și a necesității de îngrijiri în secțiile de terapie intensivă. Sepsisul rămâne una dintre principalele cauze de deces în unitățile de terapie intensivă non-coronariene, contribuind la o proporție considerabilă din totalul deceselor spitalicești. Astfel, diagnosticul și tratamentul precoce al urosepsisului nu doar că pot reduce mortalitatea și morbiditatea, dar pot și diminua semnificativ costurile asociate tratamentului acestei afecțiuni severe.

Studiu evidențiază nevoia stringentă de a îmbunătăți abordarea diagnosticării și tratamentului pacienților cu ITUc și urosepsis. Instrumentele actuale, deși valoroase, trebuie utilizate în combinație și completate cu biomarkeri suplimentari, precum PCT, pentru a asigura o evaluare completă și precisă. Educația populației cu privire la riscurile acestei patologii și încurajarea consultării medicale la primele simptome de ITU sunt, de asemenea, imperative pentru reducerea incidenței și severității cazurilor de urosepsis.

Capitolul IV. ORIGINALITATEA TEZEI

Această teză de doctorat reprezintă o contribuție semnificativă în domeniul medical, în special în gestionarea ITUc și a urosepsisului, abordând provocări critice ce influențează direct actul medical și rezultatele terapeutice. Studiul prospectiv, desfășurat pe parcursul a patru ani în cadrul Spitalului Județean Galați, nu doar că explorează specificitatea și caracteristicile infecțiilor în această regiune, dar și propune noi paradigme pentru diagnosticul și managementul eficient al acestor afecțiuni grave, cu un impact profund asupra sănătății publice.

În mod particular, teza evidențiază limitările majore ale scorurilor SOFA și qSOFA, instrumente larg utilizate pentru evaluarea severității sepsisului. Deși aceste scoruri sunt utile pentru prognosticarea evoluției pacienților internați în secțiile de terapie intensivă, ele nu sunt suficient de precise pentru a permite un diagnostic precoce și eficient al sepsisului în faza inițială a triajului. Această constatare subliniază nevoia urgentă de a reevalua protocoalele curente și de a dezvolta metode suplimentare de identificare timpurie a sepsisului, cu scopul de a salva vieți și de a îmbunătăți rezultatele terapeutice.

Pe de altă parte, introducerea PCT ca biomarker central în evaluarea și managementul sepsisului reprezintă o descoperire inovatoare, cu potențial de a transforma fundamental abordarea medicală a acestei condiții. PCT s-a dovedit a fi nu doar un marker sensibil și specific pentru infecțiile bacteriene severe, dar și un predictor fiabil al mortalității. Aceasta deschide noi orizonturi în diagnosticarea precoce a sepsisului, permițând intervenții rapide și direcționate, cu un impact semnificativ asupra supraviețuirii pacienților.

Mai mult, teza aduce o contribuție esențială în înțelegerea riscurilor asociate comorbidităților și altor factori predispozanți la pacienții cu ITUc. Prin evidențierea faptului că pacienții cu un scor CCI ridicat au un risc crescut de mortalitate în timpul unui eveniment acut infecțios, lucrarea subliniază importanța unei abordări personalizate și mai agresive în tratamentul acestor pacienți. Aceasta include atât o evaluare clinică riguroasă, cât și inițierea precoce a tratamentului antimicrobian, asigurând astfel o monitorizare atentă și o adaptare a terapiei în funcție de evoluția bolii.

În ceea ce privește provocarea infecțiilor cu bacterii MDR, teza oferă o analiză detaliată a factorilor de risc și a strategiilor terapeutice necesare pentru a combate acest fenomen în creștere. Identificarea vârstei avansate, a comorbidităților și a utilizării cateterelor urinare permanente ca factori cheie în dezvoltarea infecțiilor MDR subliniază necesitatea unei administrări judicioase a antibioticelor, în special a celor cu spectru larg. Prin utilizarea rațională a agenților antimicrobieni, precum amikacina, tigeciclina, carbapenemele și

piperacilina-tazobactam, teza contribuie la dezvoltarea unor protocoale de tratament mai eficiente și mai bine adaptate nevoilor fiecărui pacient.

În concluzie, această teză nu doar că îmbogățește cunoștințele existente în domeniul medical, dar oferă soluții concrete și aplicabile pentru provocările curente în gestionarea sepsisului și a ITUc. Implementarea concluziilor și recomandărilor prezentate în această lucrare poate duce la îmbunătățirea semnificativă a standardelor de îngrijire, reducerea ratei mortalității și optimizarea resurselor medicale, având astfel un impact profund asupra calității vieții pacienților și asupra eficienței sistemului de sănătate în ansamblu.

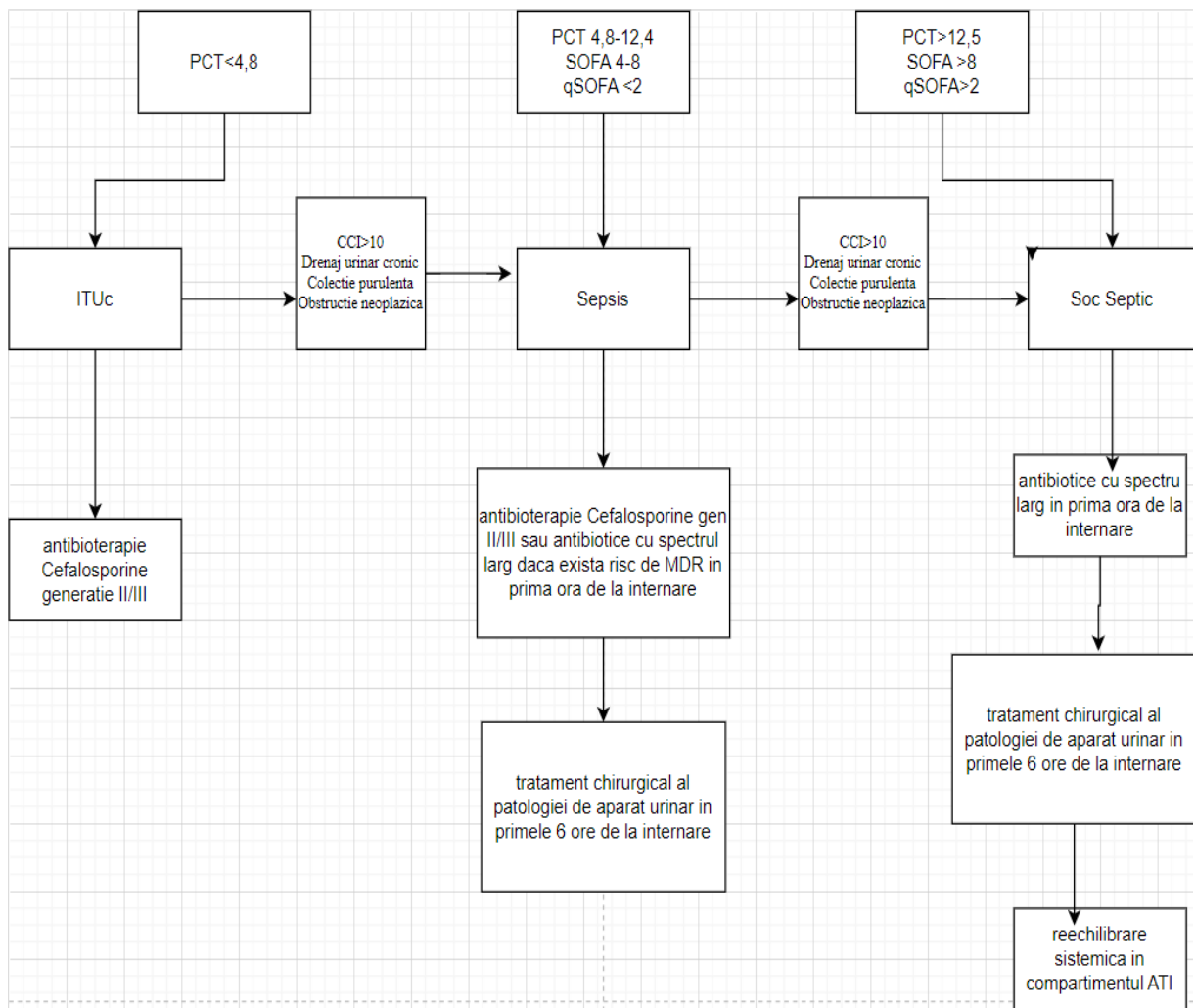


Figura 12. Protocol de management al urosepsisului

Bibliografie

1. Naber, K.G.; Bergman, B.; Bishop, M.C.; Bjerklund-Johansen, T.E.; Botto, H.; Lobel, B.; Jinenez Cruz, F.; Selvaggi, F.P.; Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU) EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). *Eur. Urol.* **2001**, *40*, 576–588, doi:10.1159/000049840.
2. Singer, M.; Deutschman, C.S.; Seymour, C.W.; Shankar-Hari, M.; Annane, D.; Bauer, M.; Bellomo, R.; Bernard, G.R.; Chiche, J.-D.; Cooper-Smith, C.M.; et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* **2016**, *315*, 801–810, doi:10.1001/jama.2016.0287.
3. Bone, R.C.; Balk, R.A.; Cerra, F.B.; Dellinger, R.P.; Fein, A.M.; Knaus, W.A.; Schein, R.M.; Sibbald, W.J. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* **1992**, *101*, 1644–1655, doi:10.1378/chest.101.6.1644.
4. Levy, M.M.; Artigas, A.; Phillips, G.S.; Rhodes, A.; Beale, R.; Osborn, T.; Vincent, J.-L.; Townsend, S.; Lemeshow, S.; Dellinger, R.P. Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. *Lancet Infect. Dis.* **2012**, *12*, 919–924, doi:10.1016/S1473-3099(12)70239-6.
5. Hotchkiss, R.S.; Karl, I.E. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N. Engl. J. Med.* **2003**, *348*, 138–150, doi:10.1056/NEJMra021333.
6. Guliciuc, M.; Maier, A.C.; Maier, I.M.; Kraft, A.; Cucuruzac, R.R.; Marinescu, M.; Şerban, C.; Rebegea, L.; Constantin, G.B.; Firescu, D. The Urosepsis-A Literature Review. *Med. Kaunas Lith.* **2021**, *57*, 872, doi:10.3390/medicina57090872.
7. Chakraborty, R.K.; Burns, B. Systemic Inflammatory Response Syndrome. In *StatPearls*; StatPearls Publishing: Treasure Island (FL), 2022.
8. Jones, A.E.; Fiechtl, J.F.; Brown, M.D.; Ballew, J.J.; Kline, J.A. Procalcitonin test in the diagnosis of bacteremia: a meta-analysis. *Ann. Emerg. Med.* **2007**, *50*, 34–41, doi:10.1016/j.annemergmed.2006.10.020.
9. Pan, Y.-P.; Fang, Y.-P.; Xu, Y.-H.; Wang, Z.-X.; Shen, J.-L. The Diagnostic Value of Procalcitonin Versus Other Biomarkers in Prediction of Bloodstream Infection. *Clin. Lab.* **2017**, *63*, 277–285, doi:10.7754/Clin.Lab.2016.160802.
10. ProCESS Investigators; Yealy, D.M.; Kellum, J.A.; Huang, D.T.; Barnato, A.E.; Weissfeld, L.A.; Pike, F.; Terndrup, T.; Wang, H.E.; Hou, P.C.; et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N. Engl. J. Med.* **2014**, *370*, 1683–1693, doi:10.1056/NEJMoa1401602.
11. Charlson, M.E.; Pompei, P.; Ales, K.L.; MacKenzie, C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and

- validation. *J. Chronic Dis.* **1987**, *40*, 373–383, doi:10.1016/0021-9681(87)90171-8.
12. World Health Organization: Guidelines for the collection... - Google Academic Available online: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Guidelines+for+the+Collection+of+Clinical+Specimens+during+Field+Investigation+of+Outbreaks&author=World+Health+Organization&publication_year=2000 (accessed on May 14, 2023).
 13. Seymour, C.W.; Liu, V.X.; Iwashyna, T.J.; Brunkhorst, F.M.; Rea, T.D.; Scherag, A.; Rubenfeld, G.; Kahn, J.M.; Shankar-Hari, M.; Singer, M.; et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* **2016**, *315*, 762–774, doi:10.1001/jama.2016.0288.
 14. Luo, X.; Yang, X.; Li, J.; Zou, G.; Lin, Y.; Qing, G.; Yang, R.; Yao, W.; Ye, X. The procalcitonin/albumin ratio as an early diagnostic predictor in discriminating urosepsis from patients with febrile urinary tract infection. *Medicine (Baltimore)* **2018**, *97*, e11078, doi:10.1097/MD.00000000000011078.
 15. Yang, Y.; Yang, K.S.; Hsann, Y.M.; Lim, V.; Ong, B.C. The effect of comorbidity and age on hospital mortality and length of stay in patients with sepsis. *J. Crit. Care* **2010**, *25*, 398–405, doi:10.1016/j.jcrc.2009.09.001.
 16. Saver, J.L.; Dreier, J.; Greenberg, D. Temporal Trends in Patient Characteristics and Treatment With Intravenous Thrombolysis Among Acute Ischemic Stroke Patients at Get With the Guidelines-Stroke Hospitals. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes* **2013**.
 17. Tran, D.D.; Groeneveld, A.B.; van der Meulen, J.; Nauta, J.J.; Strack van Schijndel, R.J.; Thijs, L.G. Age, chronic disease, sepsis, organ system failure, and mortality in a medical intensive care unit. *Crit. Care Med.* **1990**, *18*, 474–479, doi:10.1097/00003246-199005000-00002.
 18. Moreno, R.; Vincent, J.-L.; Matos, R.; Mendonça, A.; Cantraine, F.; Thijs, L.; Takala, J.; Sprung, C.; Antonelli, M.; Bruining, H.; et al. The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. *Intensive Care Med.* **1999**, *25*, 686–696, doi:10.1007/s001340050931.
 19. Regel, G.; Grotz, M.; Weltner, T.; Sturm, J.A.; Tscherne, H. Pattern of organ failure following severe trauma. *World J. Surg.* **1996**, *20*, 422–429, doi:10.1007/s002689900067.
 20. Vincent, J.L.; de Mendonça, A.; Cantraine, F.; Moreno, R.; Takala, J.; Suter, P.M.; Sprung, C.L.; Colardyn, F.; Blecher, S. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on “sepsis-related problems” of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit. Care Med.* **1998**, *26*, 1793–1800, doi:10.1097/00003246-199811000-00016.
 21. Antonelli, M.; Moreno, R.; Vincent, J.L.; Sprung, C.L.; Mendonça, A.; Passariello, M.; Riccioni, L.; Osborn, J. Application of SOFA score to trauma patients.

- Sequential Organ Failure Assessment. *Intensive Care Med.* **1999**, *25*, 389–394, doi:10.1007/s001340050863.
22. Lambden, S.; Laterre, P.F.; Levy, M.M.; Francois, B. The SOFA score-development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Crit. Care Lond. Engl.* **2019**, *23*, 374, doi:10.1186/s13054-019-2663-7.
 23. Minne, L.; Abu-Hanna, A.; de Jonge, E. Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review. *Crit. Care Lond. Engl.* **2008**, *12*, R161, doi:10.1186/cc7160.
 24. van Nieuwkoop, C.; Bonten, T.N.; van't Wout, J.W.; Kuijper, E.J.; Groeneveld, G.H.; Becker, M.J.; Koster, T.; Wattel-Louis, G.H.; Delfos, N.M.; Ablij, H.C.; et al. Procalcitonin reflects bacteremia and bacterial load in urosepsis syndrome: a prospective observational study. *Crit. Care* **2010**, *14*, R206, doi:10.1186/cc9328.
 25. O'Grady, N.P.; Barie, P.S.; Bartlett, J.G.; Bleck, T.; Carroll, K.; Kalil, A.C.; Linden, P.; Maki, D.G.; Nierman, D.; Pasculle, W.; et al. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit. Care Med.* **2008**, *36*, 1330–1349, doi:10.1097/CCM.0b013e318169eda9.
 26. Lavrentieva, A.; Papadopoulou, S.; Kioumis, J.; Kaimakamis, E.; Bitzani, M. PCT as a diagnostic and prognostic tool in burn patients. Whether time course has a role in monitoring sepsis treatment. *Burns J. Int. Soc. Burn Inj.* **2012**, *38*, 356–363, doi:10.1016/j.burns.2011.08.021.
 27. Balci, C.; Sungurtekin, H.; Gürses, E.; Sungurtekin, U.; Kaptanoglu, B. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of sepsis in the intensive care unit. *Crit. Care* **2003**, *7*, 85–90, doi:10.1186/cc1843.
 28. Ivancević, N.; Radenković, D.; Bumbasirević, V.; Karamarković, A.; Jeremić, V.; Kalezić, N.; Vodnik, T.; Beleslin, B.; Milić, N.; Gregorić, P.; et al. Procalcitonin in preoperative diagnosis of abdominal sepsis. *Langenbecks Arch. Surg.* **2008**, *393*, 397–403, doi:10.1007/s00423-007-0239-5.
 29. Askim, Å.; Moser, F.; Gustad, L.T.; Stene, H.; Gundersen, M.; Åsvold, B.O.; Dale, J.; Bjørnsen, L.P.; Damås, J.K.; Solligård, E. Poor performance of quick-SOFA (qSOFA) score in predicting severe sepsis and mortality - a prospective study of patients admitted with infection to the emergency department. *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* **2017**, *25*, 56, doi:10.1186/s13049-017-0399-4.
 30. Wang, Y.; Wang, D.; Fu, J.; Liu, Y. [Predictive value of SOFA, qSOFA score and traditional evaluation index on sepsis prognosis]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* **2017**, *29*, 700–704, doi:10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.08.006.
 31. Kreger, B.E.; Craven, D.E.; Carling, P.C.; McCabe, W.R. Gram-negative bacteremia. III. Reassessment of etiology, epidemiology and ecology in 612 patients. *Am. J. Med.* **1980**, *68*, 332–343, doi:10.1016/0002-9343(80)90101-1.
 32. Kreger, B.E.; Craven, D.E.; McCabe, W.R. Gram-negative bacteremia. IV. Re-evaluation of clinical features and treatment in 612 patients. *Am. J. Med.* **1980**, *68*, 344–355, doi:10.1016/0002-9343(80)90102-3.

33. Elhanan, G.; Sarhat, M.; Raz, R. Empiric antibiotic treatment and the misuse of culture results and antibiotic sensitivities in patients with community-acquired bacteraemia due to urinary tract infection. *J. Infect.* **1997**, *35*, 283–288, doi:10.1016/s0163-4453(97)93194-7.
34. Kollef, M.H.; Ward, S. The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes: implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. *Chest* **1998**, *113*, 412–420, doi:10.1378/chest.113.2.412.
35. Chibelea, C.B.; Petca, R.-C.; Mareş, C.; Popescu, R.-I.; Enikő, B.; Mehedinţu, C.; Petca, A. A Clinical Perspective on the Antimicrobial Resistance Spectrum of Uropathogens in a Romanian Male Population. *Microorganisms* **2020**, *8*, 848, doi:10.3390/microorganisms8060848.
36. Petca, R.-C.; Negoită, S.; Mareş, C.; Petca, A.; Popescu, R.-I.; Chibelea, C.B. Heterogeneity of Antibiotics Multidrug-Resistance Profile of Uropathogens in Romanian Population. *Antibiotics* **2021**, *10*, 523, doi:10.3390/antibiotics10050523.
37. Wagenlehner, F.M.E.; Lichtenstern, C.; Rolfes, C.; Mayer, K.; Uhle, F.; Weidner, W.; Weigand, M.A. Diagnosis and management for urosepsis. *Int. J. Urol. Off. J. Jpn. Urol. Assoc.* **2013**, *20*, 963–970, doi:10.1111/iju.12200.
38. Rivers, E.; Nguyen, B.; Havstad, S.; Ressler, J.; Muzzin, A.; Knoblich, B.; Peterson, E.; Tomlanovich, M. Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *N. Engl. J. Med.* **2001**, *345*, 1368–1377, doi:10.1056/NEJMoa010307.
39. Guliciuc, M.; Porav-Hodade, D.; Maier, A.C.; Bogdan-Calin, C.; Cucuruzac, R.R.; Iacob, V.A.; Tetic-Turcanu, R.D.; Marinescu, M.; Firescu, D. Urosepsis During Covid-19 Pandemic. *J. Urol. Ren. Dis.* **2022**.
40. Guliciuc, M.; Maier, A.C.; Maier, I.M.; Kraft, A.; Cucuruzac, R.R.; Marinescu, M.; Şerban, C.; Rebegea, L.; Constantin, G.B.; Firescu, D. The Urosepsis-A Literature Review. *Med. Kaunas Lith.* **2021**, *57*, 872, doi:10.3390/medicina57090872.
41. Magiorakos, A.-P.; Srinivasan, A.; Carey, R.B.; Carmeli, Y.; Falagas, M.E.; Giske, C.G.; Harbarth, S.; Hindler, J.F.; Kahlmeter, G.; Olsson-Liljequist, B.; et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin. Microbiol. Infect.* **2012**, *18*, 268–281, doi:10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x.
42. Bonkat: EAU guidelines on urological infections - Google Academic Available online: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=EAU%20guidelines%20on%20urological%20infections&author=G.%20Bonkat&author=R.%20Pickard&author=R.%20Bartoletti&publication_year=2017 (accessed on Apr 18, 2023).
43. Reyner, K.; Heffner, A.C.; Karvetski, C.H. Urinary obstruction is an important complicating factor in patients with septic shock due to urinary infection. *Am. J. Emerg. Med.* **2016**, *34*, 694–696, doi:10.1016/j.ajem.2015.12.068.
44. World Health Organization *Guidelines for the collection of clinical specimens during field investigation of outbreaks*; World Health Organization, 2000;

45. Pincus, D.H. MICROBIAL IDENTIFICATION USING THE BIOMÉRIEUX VITEK® 2 SYSTEM. . . .
46. Atiyah, M.M.; Audipudi, A.V. SCREENING OF MULTI DRUG RESISTANT BACTERIA AND FUNGI FROM MEDICAL DEVICE USED IN URINARY TRACT INFECTION AND INFLAMMATION IN HOSPITAL OF GUNTUR DISTRICT, A.P, INDIA. *World J. Pharm. Res.* **4**.
47. Lee, Y.-C.; Hsiao, C.-Y.; Hung, M.-C.; Hung, S.-C.; Wang, H.-P.; Huang, Y.-J.; Wang, J.-T. Bacteremic Urinary Tract Infection Caused by Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae Are Associated With Severe Sepsis at Admission. *Medicine (Baltimore)* **2016**, *95*, e3694, doi:10.1097/MD.0000000000003694.
48. European Centre for Disease Prevention and Control; Europe, W.H.O.R.O. for *Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022 – 2020 data*; World Health Organization. Regional Office for Europe, 2022; ISBN 978-92-890-5668-7.
49. Kalra, O.P.; Raizada, A. Approach to a Patient with Urosepsis. *J. Glob. Infect. Dis.* **2009**, *1*, 57–63, doi:10.4103/0974-777X.52984.
50. Shaw, E.; Benito, N.; Rodríguez-Baño, J.; Padilla, B.; Pintado, V.; Calbo, E.; Pallarés, M.; Gozalo, M.; Ruiz-Garbajosa, P.; Horcajada, J.P.; et al. Risk factors for severe sepsis in community-onset bacteraemic urinary tract infection: Impact of antimicrobial resistance in a large hospitalised cohort. *J. Infect.* **2015**, *70*, 247–254, doi:10.1016/j.jinf.2014.09.011.
51. Zilberberg, M.D.; Shorr, A.F.; Micek, S.T.; Vazquez-Guillamet, C.; Kollef, M.H. Multi-drug resistance, inappropriate initial antibiotic therapy and mortality in Gram-negative severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study. *Crit. Care* **2014**, *18*, 596, doi:10.1186/s13054-014-0596-8.
52. Vazquez-Guillamet, C.; Scolari, M.; Zilberberg, M.D.; Shorr, A.F.; Micek, S.T.; Kollef, M. Using the Number Needed to Treat to Assess Appropriate Antimicrobial Therapy as a Determinant of Outcome in Severe Sepsis and Septic Shock*. *Crit. Care Med.* **2014**, *42*, 2342, doi:10.1097/CCM.0000000000000516.
53. Wagenlehner, F.M.E.; Weidner, W.; Naber, K.G. Pharmacokinetic Characteristics of Antimicrobials and Optimal Treatment of Urosepsis. *Clin. Pharmacokinet.* **2007**, *46*, 291–305, doi:10.2165/00003088-200746040-00003.
54. Bouza, E.; San Juan, R.; Muñoz, P.; Voss, A.; Kluytmans, J.; Co-operative Group of the European Study Group on Nosocomial Infections A European perspective on nosocomial urinary tract infections I. Report on the microbiology workload, etiology and antimicrobial susceptibility (ESGNI-003 study). European Study Group on Nosocomial Infections. *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2001**, *7*, 523–531, doi:10.1046/j.1198-743x.2001.00326.x.
55. Mathai, D.; Jones, R.N.; Pfaller, M.A.; SENTRY Participant Group North America Epidemiology and frequency of resistance among pathogens causing urinary tract infections in 1,510 hospitalized patients: a report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (North America). *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* **2001**, *40*, 129–136, doi:10.1016/s0732-8893(01)00254-1.
56. Wagenlehner, F.M.E.; Niemetz, A.; Dalhoff, A.; Naber, K.G. Spectrum and antibiotic resistance of uropathogens from hospitalized patients with urinary tract

- infections: 1994-2000. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2002**, *19*, 557–564, doi:10.1016/s0924-8579(02)00100-0.
57. Petca, R.-C. ANTIBIOTIC RESISTANCE PROFILE OF COMMON UROPATHOGENS IMPLICATED IN URINARY TRACT INFECTIONS IN ROMANIA. *FARMACIA* **2019**, *67*, 994–1004, doi:10.31925/farmacia.2019.6.9.
 58. Tandoğdu, Z.; Bartoletti, R.; Cai, T.; Çek, M.; Grabe, M.; Kulchavenya, E.; Köves, B.; Menon, V.; Naber, K.; Perepanova, T.; et al. Antimicrobial resistance in urosepsis: outcomes from the multinational, multicenter global prevalence of infections in urology (GPIU) study 2003–2013. *World J. Urol.* **2016**, *34*, 1193–1200, doi:10.1007/s00345-015-1722-1.
 59. Bischoff, S.; Walter, T.; Gerigk, M.; Ebert, M.; Vogelmann, R. Empiric antibiotic therapy in urinary tract infection in patients with risk factors for antibiotic resistance in a German emergency department. *BMC Infect. Dis.* **2018**, *18*, 56, doi:10.1186/s12879-018-2960-9.
 60. Jiang, Y.; Li, J.; Zhang, Y.; Hu, X.; Zhang, X.; Shang, X.; Gong, S.; Yu, R. Clinical Situations of Bacteriology and Prognosis in Patients with Urosepsis. *BioMed Res. Int.* **2019**, *2019*, e3080827, doi:10.1155/2019/3080827.
 61. Chen, Y.-H.; Ko, W.-C.; Hsueh, P.-R. Emerging resistance problems and future perspectives in pharmacotherapy for complicated urinary tract infections. *Expert Opin. Pharmacother.* **2013**, *14*, 587–596, doi:10.1517/14656566.2013.778827.
 62. Lee, Y.-C.; Hsiao, C.-Y.; Hung, M.-C.; Hung, S.-C.; Wang, H.-P.; Huang, Y.-J.; Wang, J.-T. Bacteremic Urinary Tract Infection Caused by Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae Are Associated With Severe Sepsis at Admission. *Medicine (Baltimore)* **2016**, *95*, e3694, doi:10.1097/MD.0000000000003694.
 63. van der Poll, T.; Opal, S.M. Host–pathogen interactions in sepsis. *Lancet Infect. Dis.* **2008**, *8*, 32–43, doi:10.1016/S1473-3099(07)70265-7.