



IMPORTANCIA DE LA DETERMINACIÓN DE INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO EN FELINOS CON DIAGNÓSTICO DE FALLO RENAL CRÓNICO

Dra. Lina Sanz Aguirre

Médico Veterinario

Universidad de Chile

Instituto de Medicina Felina

Hospital Veterinario de Santiago

Colaboración : Dra. Vanesa Silva.

Actualmente, el cuidado de los felinos domésticos por parte de sus propietarios alcanza gran trascendencia; es así como la expectativa de vida de los gatos ha ido aumentando proporcionalmente y junto a ello se ha visto incrementada también la prevalencia de enfermedades crónicas, siendo una de las causas más importantes de mortalidad en felinos geriátricos a nivel mundial la enfermedad renal crónica. Dentro de las potenciales complicaciones de un felino nefrópata, se ha establecido que existe un mayor riesgo a presentar infección del tracto urinario, el cual puede llegar a producir un importante deterioro de la histología y función renal, acelerando la progresión de la falla renal.

La infección del tracto urinario (ITU) se define como la adherencia, multiplicación y persistencia de un microorganismo infeccioso en el sistema genitourinario. En estas infecciones suele participar un microorganismo bacteriano que normalmente se encuentra en el aparato genitourinario distal, aunque hongos y virus también pueden actuar.

La falla renal crónica es un factor predisponente y en estos pacientes la orina debiese ser rutinariamente cultivada para descartar la presencia de una infección silente. Si la infección misma puede ser la causa de un daño renal crónico, no está claro. Mayer-Roenne y colaboradores presentaron un estudio en el que se realizaron urocultivos cuantitativos en 77 pacientes felinos diagnosticados con falla renal de los cuales 17 (22%) resultaron positivos a

infección del tracto urinario y de ellos solamente 4 (23,5%) presentaron signología de enfermedad del tracto urinario bajo. Otros autores describen prevalencias desde un 20 a un 30% de cultivos positivos en estos pacientes, mientras que en un estudio reciente la prevalencia resultó ser un tanto menor, con una cifra de 16,9%.

La normalidad del uroepitelio es un mecanismo de defensa importante para la prevención de una infección bacteriana; por lo tanto, el daño del mismo por procesos como urolitiasis, neoplasias o instrumentalización del tracto urinario aumentan el riesgo de infección. La utilización de cateterización uretral permanente es una causa destacada de infección urinaria ascendente. En la presencia de cálculos o después de realizarse uretrotomías perineales, debido a obstrucción uretral recurrente, las probabilidades de una infección urinaria también aumentan.

Se ha señalado que cualquier enfermedad o factor que resulte en pérdida de la capacidad de concentración urinaria (como en el caso de la falla renal crónica), baja frecuencia de micción o incapacidad para vaciar la vejiga al orinar incrementarán los riesgos de infección del tracto urinario. Entre las enfermedades endocrinas, el hipertiroidismo, el hiperadrenocorticismo y la diabetes mellitus también han sido asociadas con diuresis inducida e infecciones urinarias bacterianas en los gatos. Sin embargo, en un estudio retrospectivo de 614 felinos que incluyó casos de enfermedad renal crónica, hipertiroidismo, diabetes mellitus y enfermedad de las vías urinarias bajas, se determinó que la densidad urinaria no sería un factor asociado a la presencia de infección urinaria, independiente de la enfermedad primaria. El estudio de Mayer-Roenne y colaboradores tampoco determinó una asociación entre baja densidad urinaria y la detección de infección urinaria en el caso de felinos con falla renal, lo que indicaría la existencia de otros factores involucrados en la patogenia de la infección urinaria en estos pacientes. Terapias con fármacos inmunosupresores como corticoides, azatioprina, ciclosporina y una amplia variedad de drogas quimioterápicas también predisponen a la infección bacteriana del tracto urinario.

El desarrollo de una infección del tracto urinario depende del balance entre el agente infeccioso y la resistencia del hospedador, así como de los mecanismos de defensa de éste, que parecen tener gran importancia en la patogénesis de la infección urinaria. Estos factores incluyen una correcta y completa micción, estructuras anatómicas del tracto urinario, barreras de defensa de la mucosa uroepitelial, propiedades antimicrobianas intrínsecas de la orina e inmunocompetencia sistémica. Aunque es posible que un agente muy virulento invada un tracto urinario normal, muchas veces la infección se desarrollará sólo cuando exista un disturbio en estos factores de protección.

La mayoría de las infecciones urinarias se producen por bacterias que emanan del tracto gastrointestinal, cruzan el perineo y colonizan los genitales externos para luego migrar en forma ascendente a través del aparato urogenital y la uretra hasta la vejiga. La migración más allá, hacia los uréteres y uno o ambos

riñones puede ocurrir, pero es poco común. Por lo tanto, las bacterias rectales, perineales y genitales sirven como reservorio principal para la infección urinaria. La diseminación hematológica durante una infección sistémica no es común en caninos y felinos; aunque una obstrucción urinaria y el traumatismo renal aumentan el riesgo de que esto suceda, por la interferencia en la microcirculación renal.

Las especies bacterianas que normalmente producen infección del tracto urinario son similares entre caninos y felinos. Las bacterias aerobias gramnegativas son responsables de la mayoría de los casos; las infecciones por *Escherichia coli* son las más frecuentes y este patógeno constituye de un tercio a la mitad de todos los microorganismos que se aíslan en la orina. Los cocos grampositivos como *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. y *Enterococcus* spp. son el segundo grupo principal de uropatógenos, correspondiendo de un cuarto a un tercio de los agentes implicados. Bacterias menos comunes que abarcan el restante cuarto o tercio son de los géneros *Proteus*, *Klebsiella*, *Pasteurella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Corynebacterium* y *Mycoplasma*. El hallazgo de bacterias anaerobias es raro.

Litster y colaboradores además mencionan la presencia de *Staphylococcus felis* en uno de sus estudios, agente que no había sido previamente reconocido como uropatógeno, siendo el tercer agente más aislado en aquella ocasión. Este *Staphylococcus* coagulasa negativo sería muy difícil de diferenciar de otras bacterias del mismo tipo. Otro agente reportado recientemente en cultivos de orina de pacientes felinos es *Corynebacterium urealyticum* (antes *Corynebacterium* grupo D2), el cual es un bacilo gram positivo no hemolítico hidrolizador de urea. Aunque es poco común, resulta un desafío tanto su detección como su tratamiento debido al lento desarrollo *in vitro* y a la alta resistencia antibiótica. Su presencia se ha asociado al cuadro de cistitis incrustante, patología caracterizada por la precipitación de placas de fosfato cálcico o estruvita sobre la mucosa vesical.

Para ser un uropatógeno exitoso, las bacterias necesitan propiedades especiales que les permitan invadir y persistir en el tracto urinario, como por ejemplo, la motilidad intrínseca de algunas bacterias, lo que les ayuda a migrar en contra de la corriente de la orina. La habilidad de adherirse a la superficie de las células uroepiteliales también es una cualidad importante.

El urocultivo cuantitativo, antes de iniciar una terapia antimicrobiana, es la prueba correcta para confirmar una infección urinaria. Si el paciente está recibiendo antibióticos vía sistémica, tal terapia debe discontinuarse por aproximadamente 3 a 5 días antes de realizar el urocultivo, para minimizar la inhibición *in vivo* e *in vitro* del crecimiento bacteriano. Por otra parte, para facilitar la diferenciación de bacterias saprófitas contaminantes de aquellas patógenas, es necesaria una identificación exacta de la especie bacteriana, lo que también ayudará en la selección de la terapia antibiótica. Ahora bien, para sospechar de una infección del tracto urinario es importante considerar los factores predisponentes. A no ser que exista septicemia, los resultados en el conteo de

leucocitos debiesen observarse normales; por otro lado, si la hay, puede presentarse una leucocitosis con desviación a la izquierda. Las infecciones urinarias no provocan cambios en el perfil bioquímico. Otras evaluaciones de laboratorio en felinos pueden incluir pruebas diagnósticas para virus leucemia felino (FeLV) o virus de inmunodeficiencia felino (FIV), ambas enfermedades que comprometen el sistema inmune. En muchos casos, la signología será mínima y pasará desapercibida. Cuando además existe enfermedad del tracto urinario bajo felino (FLUTD), los signos pueden incluir hematuria, polaquiuria, estranguria, dolor abdominal y periuria, pudiendo o no haber obstrucción uretral.

Según la dificultad de su tratamiento las infecciones del tracto urinario se clasifican en *infecciones no complicadas*, cuando no se identifican anomalías estructurales, neurológicas o funcionales subyacentes y el tratamiento de 10 a 14 días de duración con un antibiótico adecuado tiene éxito; e *infecciones complicadas*, cuando existen defectos en los mecanismos de defensa del animal o inmunosupresión. La pielonefritis y la falla renal crónica son ejemplos de esta última y el tratamiento antibiótico se entrega por al menos 4 a 6 semanas. Además, en el caso de las infecciones urinarias recurrentes, éstas pueden ser clasificadas en *recaídas*, por repetición de una infección causada por el mismo microorganismo de un inicio; *reinfecciones*, por infección debida a un microorganismo diferente del inicial; y *sobreinfecciones*, las cuales suceden cuando se aisla un segundo agente bacteriano mientras el animal se halla en tratamiento antimicrobiano, el cual suele tener un alto grado de resistencia a los antibióticos.

La administración de antimicrobianos es la piedra angular del tratamiento de las infecciones del tracto urinario. El antimicrobiano seleccionado debe ser fácil de administrar, asociado a pocos o ningún efecto adverso, capaz de alcanzar concentraciones en los tejidos y en la orina que superen al menos cuatro veces la concentración mínima inhibitoria del uropatógeno y que no afecte negativamente la microflora intestinal del paciente. Además, el antimicrobiano debe basarse en un estudio de antibiograma. Afortunadamente, la mayoría de los antimicrobianos están presentes en la orina en concentraciones más altas que en la sangre debido a su eliminación renal; lo que significa que en un animal puede funcionar un antibiótico sobre un microorganismo detectado como resistente. Sin embargo, para erradicar infecciones profundas del tejido renal (pielonefritis crónica) es necesario seleccionar un antimicrobiano que alcance altas concentraciones en orina y en sangre. Para ello, las fluorquinolonas son los antibióticos que más seguramente alcanzarán concentraciones terapéuticas en los tejidos renales de estos pacientes, aunque deben usarse con precaución en felinos debido al potencial riesgo de degeneración retiniana.

En los felinos que además de infección del tracto urinario padecen falla renal crónica, hay una serie de consideraciones a tomar. A menudo estos pacientes tendrán historial de terapia antimicrobiana en los meses anteriores, lo que aumentará las posibilidades de tener una infección resistente; además, la infección puede ascender y existir una pielonefritis subclínica, la que debe ser

detectada. Lo más recomendable en estos gatos es realizar siempre estudios de sensibilidad antimicrobiana, tratar por al menos 4 a 6 semanas y asegurar una cura bacteriológica con urocultivo cuantitativo. Si la infección recurre rápidamente, investigar la presencia de otros factores predisponentes como urolitos o tumores vesicales. Siempre se deben escoger antibióticos seguros para pacientes con compromiso de funcionalidad renal y evitar aquellas drogas nefrotóxicas.

Como monitoreo del tratamiento, además del urocultivo realizado antes del tratamiento para confirmar el diagnóstico de infección del tracto urinario, existe el concepto de “*urocultivo terapéutico*”, el cual es realizado una o más veces durante la terapia con la intención de evaluar eficientemente el tratamiento. De hecho, cuando el paciente no responde a la terapia, estos cultivos son esenciales para determinar la causa de ello. La necesidad de obtener estos urocultivos durante la terapia depende de la severidad del cuadro, las razones subyacentes del uso de antimicrobianos, los riesgos asociados a ellos y el estado general del paciente. Los beneficios de realizar estos urocultivos son comprobar a tiempo la eficacia del antibiótico, verificar una apropiada administración, detectar tempranamente la generación de resistencia bacteriana o la persistencia de la infección y proveer de justificaciones para discontinuar la terapia en el caso de fármacos potencialmente tóxicos.

La pielonefritis es la inflamación de la pelvis renal y del parénquima. La etiología suele ser bacteriana y en la mayoría de los casos se trata de infecciones debidas a *Escherichia coli*, *Staphylococcus spp.* y *Proteus spp.* Sin embargo, de los cultivos de orina no se suelen recuperar microorganismos. La infección puede originarse por ruta hematógena (endocarditis bacteriana, abscesos, enfermedad dental), pero las evidencias experimentales sustentan la ruta ascendente desde las vías urinarias inferiores en la mayoría de los casos. El riesgo aumenta en gatos con sonda urinaria permanente y en aquellos medicados con glucocorticoides.

En cuanto a signología clínica, el felino afectado suele presentarse a consulta por falla renal crónica después de muchos meses o años de establecerse una pielonefritis subclínica, especialmente cuando es abacteriúrica. Durante el tiempo de infección activa, el gato puede estar febril, anoréxico y letárgico. Algunos gatos con fiebre de origen desconocido pueden presentar pielonefritis. Los riñones, el abdomen y el área lumbar pueden ser dolorosos a la palpación y puede haber poliuria-polidipsia. Sin embargo, muchos casos son esquivos al diagnóstico porque en ocasiones los gatos son asintomáticos, su enfermedad no es reconocida por el propietario o se realiza un diagnóstico de enfermedad urinaria inferior sobre la base de la bacteriuria. Muchos gatos que muestran signos inespecíficos de infección son tratados en forma empírica con antibióticos, sin un diagnóstico definitivo y luego se recuperan. La evidencia de la enfermedad puede ser hallada años más tarde, luego del comienzo de la falla renal crónica o en la necropsia, especialmente si la presentación es unilateral.

El diagnóstico definitivo de pielonefritis es complicado. Sólo un aislamiento bacteriano desde el parénquima renal o una muestra de orina tomada por

pielocentesis guiada con ecografía o por laparatomía provee pruebas concluyentes de infección renal. El cultivo cuantitativo se indicará para documentar bacterias y obtener datos para fundamentar la selección de los agentes antimicrobianos. Como métodos complementarios, la urografía excretora revelará dilatación y despunte de la pelvis renal con falta de llenado de los divertículos colectores, dilatación del uréter proximal y disminución de la opacidad de la fase de nefrograma y del medio de contraste en el sistema colector. Los riñones a menudo están agrandados en la pielonefritis aguda y son pequeños e irregulares si la afección se vuelve crónica. El ultrasonido también es una herramienta útil para evaluar tamaño y estructura renal y ayuda a evaluar la permeabilidad de los uréteres, presencia de cálculos, neoplasias, quistes u otras anomalías. Mediante esta técnica, la pielonefritis activa se observa con dilatación de la pelvis renal y un borde mucoso hiperecoico dentro de la pelvis o del uréter proximal. La intensidad de este patrón disminuirá, pero persistirá durante meses o años luego de la resolución de la infección activa.

La terapia primaria comprende fármacos antimicrobianos, los cuales deben administrarse durante 4 a 6 semanas o más. Si además existe azotemia, se indica la fluidoterapia endovenosa y el tratamiento destinado a la falla renal. El monitoreo del tratamiento para una infección del tracto urinario bajo se aplica también para la pielonefritis. Los antibióticos deben mostrar actividad en el antibiograma, ser bactericidas, alcanzar buenos niveles en suero y orina y no ser nefrotóxicos. Aún así, las concentraciones elevadas de antibióticos en suero y orina no necesariamente aseguran altos niveles tisulares dentro de la médula renal, de modo que es complicado erradicar la pielonefritis crónica. Debido a ello, algunos casos pueden requerir medicación de por vida, pudiendo ser un programa de manejo efectivo alternar fármacos no nefrotóxicos cada mes.

El pronóstico de la pielonefritis felina varía con el estadio y la magnitud de la enfermedad. Los gatos diagnosticados durante la fase aguda temprana que son tratados en forma agresiva tienen buen pronóstico. Sin embargo, esta patología en general causa cierto daño renal permanente. El gato debe ser supervisado en forma periódica para detectar el comienzo temprano de insuficiencia o falla renal. En los gatos con nefrolitos la resolución es poco probable, a menos que los cálculos sean eliminados. No obstante, la nefrotomía causa daño renal permanente significativo. Los antimicrobianos a largo plazo suelen representar una mejor alternativa.

De un total de 60 felinos diagnosticados con falla renal crónica en Santiago de Chile, 10 felinos fueron catalogados dentro del estadio I de enfermedad renal crónica (16,67% del total), 30 gatos dentro del estadio II (50%), 6 casos dentro del estadio III (10%) y 14 pacientes correspondieron al estadio IV (23,33%). Como se podrá notar, más de un 60% de los casos estudiados fueron felinos dentro de los estadios iniciales de enfermedad, lo que concuerda con algunos autores que señalan que los felinos tienden a ser diagnosticados con falla renal crónica dentro de los estadios I y II de IRIS.

La prevalencia de infección del tracto urinario (ITU) en los felinos con falla renal crónica de la muestra fue de 26,67%, con dieciséis casos positivos de sesenta. El error estándar de la muestra fue de 5,71%.

Del total de 31 hembras, 12 resultaron ser positivas a ITU (38,71%), 10 se diagnosticaron mediante la técnica de cistocentesis y 2 mediante pielocentesis, lo que significa que en estas últimas el diagnóstico inequívoco fue de pielonefritis. Del total de 29 machos, 4 resultaron positivos a ITU (13,79%), siendo todos muestreados mediante la técnica de cistocentesis. La mayoría de los felinos positivos a ITU resultaron ser hembras (75%), lo que se explica por razones anatómicas debido a la mayor facilidad con la cual los microorganismos provenientes del perineo y tracto gastrointestinal atraviesan la uretra femenina, más corta y ancha que la masculina, colonizando así el tracto urinario.

De un total de 60 muestras de orina, 19 urocultivos resultaron positivos a la presencia de agentes bacterianos. De estos casos, 16 se consideraron como infecciones verdaderas y 3 casos se consideraron como contaminaciones, ya que no alcanzaron el número de unidades formadoras de colonias (UFC) determinante de infección del tracto urinario. Aunque un conteo bacteriano de una muestra tomada por cistocentesis debe ser mayor a 1000 UFC/ml para ser considerada significativa, en este estudio el laboratorio consideró como máximo un recuento mayor a 100 UFC/ml, por lo que todos los conteos superiores a este valor debieron considerarse significativos. En todo caso, lo anterior se justifica bajo la base de que la orina tomada a partir de una cistocentesis debiese ser estéril, y que cualquier crecimiento bacteriano implicaría una infección del tracto urinario. En el caso de aquellas muestras clasificadas como "contaminación", una causa poco probable de su origen corresponde a puncionar un asa intestinal, lo cual se descarta al haber sido muestreos con guía ecográfica, en cuyos casos el conteo de UFC resultó ser menor a cien, o bien más probablemente, por contaminación con la piel al momento de la punción.

Cincuenta y ocho urocultivos fueron realizados a partir de orina extraída por la técnica de cistocentesis, obteniéndose 14 muestras positivas con un conteo mayor a 100 UFC/ml (24,14%). De estos cultivos, se lograron aislar 15 agentes bacterianos. En estos casos y cuando no existe evidencia ecográfica o pielográfica de pielonefritis o cistitis, no es posible definir si el origen de la infección es renal (pielonefritis), ureteral o vesical (cistitis). Para diferenciarlos, un urocultivo de tejido (muestra de biopsia para cultivo) entrega el diagnóstico definitivo, pero corresponde a un procedimiento poco utilizado en la clínica práctica por sus costos y complicaciones.

Dos urocultivos fueron realizados a partir de orina extraída mediante la técnica de pielocentesis guiada con ecografía. En ambos casos se aislaron bacterias por sobre las 100 UFC, constituyendo ambos casos de pielonefritis confirmada por este examen.

Dentro de los 16 casos de infección urinaria verdadera, se aislaron 17 agentes bacterianos, aislándose en uno de los pacientes dos especies bacterianas

diferentes. En el caso de esta infección mixta, se aislaron las especies *Streptococcus grupo D* y *Staphylococcus intermedius*. Tablas N°1 y N°2.

Tabla N° 1: Resultados de los microorganismos aislados en los urocultivos.

Especies bacterianas aisladas	N° de casos	%
<i>Escherichia coli</i>	6	35,29%
<i>Staphylococcus intermedius</i>	3	17,65%
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	11,76%
<i>Streptococcus grupo D</i>	2	11,76%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	11,76%
<i>Staphylococcus coagulasa -</i>	1	5,88%
<i>Klebsiella spp.</i>	1	5,88%
TOTAL	17	100%

Tabla N° 2: Microorganismos aislados según clasificación bacteriana.

Tipos Bacterianos	N° casos	%
Bacilos gram negativos	9	52,94%
Cocáceas gram positivas	8	47,06%
TOTAL	17	100%

Se realizaron 17 antibiogramas a partir de 16 urocultivos positivos a infección del tracto urinario, utilizándose siete antibióticos diferentes en cada urocultivo. En cinco casos el cefuroxime fue reemplazado por cloranfenicol y, en el caso de la infección doble, se utilizaron otros fármacos antibióticos debido a que ambas bacterias resultaron resistentes a la mayoría de los antimicrobianos básicos.

La mayoría de los microorganismos aislados fueron sensibles a enrofloxacino y a gentamicina. Para pacientes con falla renal, sin embargo, el uso de gentamicina no es de primera elección. Se ha descrito que la unión de aminoglucósidos a los lisosomas de las células del túbulo proximal produce una reducción de la actividad de fosfolipasas, ocasionando acúmulos de fosfolípidos, fosfolipidosis lisosomal y necrosis tubular aguda con pérdida de tejido funcional al largo plazo. Los factores de riesgo incluyen una terapia prolongada (mayor de 7 a 10 días), depleción de electrolitos como sodio o potasio, depleción de volumen plasmático y enfermedad renal pre-existente. Por lo tanto, antes de su administración se debe evaluar la funcionalidad renal y, en casos de falla renal crónica, utilizarlo juiciosamente y sólo cuando no haya otra alternativa. Con el enrofloxacino también hay consideraciones ya que en pacientes con baja funcionalidad renal se ha especulado que las fluorquinolonas tienden a

acumularse, lo que requiere un estricto monitoreo de la dosis y de la posible aparición de midriasis por degeneración retiniana.

Ya que la presencia de una infección urinaria en pacientes con falla renal crónica representa un alto riesgo de afectar el tejido renal y produce más daño y pérdida de la funcionalidad, el tratamiento para ésta debe ser agresivo. Por lo tanto, el urocultivo es un examen esencial para confirmar el diagnóstico, escoger el antibiótico más adecuado y asegurar con ello una cura microbiológica. Sin embargo, mientras se obtienen los resultados de esta prueba, a menudo es necesario aplicar un tratamiento empírico.

De los 14 felinos positivos a infección urinaria por cistocéntesis, cinco (2 hembras y 3 machos) tenían registro de signología clínica característica de enfermedad del tracto urinario inferior, lo que incluyó disuria, estranguria, periuria y/o hematuria. Dos de ellos correspondieron a machos con historial de obstrucción urinaria y tres eran pacientes que sufrían de paraplejia debido a lesiones medulares anteriores, observándose continencia o incontinencia urinaria, según la localización de la lesión y cambios ecográficos propios de cistitis.

Sólo un grupo modesto de felinos con infección del tracto urinario presentó la signología descrita del síndrome urológico felino. Esto concuerda con autores y estudios realizados internacionalmente en felinos con y sin signología clínica que resultaron positivos a infección del tracto urinario. Además, es importante recordar que esta signología tampoco es exclusiva de infección, pues muchos procesos inflamatorios del tracto urinario, tales como neoplasia o urolitiasis, pueden producir disuria, periuria, hematuria y/o estranguria, entre otros signos, por lo que es imprescindible diferenciarlos. En este estudio no se determinó el número de felinos negativos a infección con signología clínica de vías urinarias bajas.