

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“VICTOR BABEȘ” TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENT MEDICINĂ INTERNĂ

BENEA ADELA-TEODORA



TEZĂ DE DOCTORAT

SEPSISUL CU PUNCT DE PLECARE URINAR LA ADULȚI.
INCIDENȚĂ, PROGNOSTIC ȘI PARTICULARITĂȚI CLINICO-
BIOLOGICE

Coordonator Științific
CONF. UNIV. DR. SARĂU CRISTIAN-ANDREI

Timisoara
2026

Această teză de doctorat are scopul de a studia infecțiile urinare la pacienții spitalizați și sepsisul cu punct de plecare urinar cu caracter critic dependent de timp prin trei studii complementare realizate în Vestul României și printr-o analiză sistematică internațională. Lucrarea are ca element central o problemă clinică de relevanță practică: în îngrijirea spitalicească modernă, infecțiile de tract urinar (ITU) sunt frecvente, heterogene și sunt tot mai mult influențate de expunerea la dispozitive, de rezistența antimicrobiană și de procese de îngrijire modificabile. Pe parcursul tezei, reapar două teme. În primul rând, infecția urinară asociată spitalizării nu poate fi abordată ca o entitate unitară deoarece expunerea la cateterul urinar modifică profilul microbiologic, severitatea răspunsului inflamator și traiectoriile recuperatorii. În al doilea rând, rezultatele clinice se îmbunătățesc atunci când managementul pacientului are la bază intervenții specifice, realizate într-un interval de timp corespunzător și ușor de monitorizat. Acestea pot fi realizate prin: inițiere rapidă a terapiei, control precoce al sursei infecției, inclusiv prin îndepărtarea cateterului urinar sau prin drenajul tractului urinar și alegerea precoce a căii optime de administrare a terapiei.

Primul studiu oferă o evaluare retrospectivă, observațională și comparativă a infecțiilor tractului urinar inferior la pacienții internați la Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Victor Babeș” din Timișoara, România. Utilizând criterii standardizate, au fost analizate 130 de internări eligibile, incluzând 72 de cazuri de infecție de tract urinar asociat cateterului urinar (CAUTI) și 58 pacienți diagnosticați cu ITU joase neasociate cateterului urinar. Profilurile clinice de bază au fost în mare parte similare, frecvent cu multiple comorbidități asociate (în special diabet zaharat și boală cronică de rinichi), însă expunerea la cateter urinar a fost asociată cu o evoluție intraspitalicească mai complicată. Durata spitalizării a fost semnificativ mai mare în cazurile de infecție de tract urinar asociat sondei urinare comparativ cu ITU neasociată cateterului (13,9 vs. 11,7 zile). Acest aspect sugerează că infecția asociată dispozitivului contribuie semnificativ la prelungirea duratei de ocupare a paturilor într-o unitate terțiară.

Din punct de vedere microbiologic, *Escherichia coli* a rămas principalul agent patogen, însă structura florei bacteriene a sugerat un profil microbiologic specific infecțiilor asociate cateterului urinar, cu o proporție mai mare de organisme precum *Klebsiella pneumoniae* și *Pseudomonas aeruginosa* decât în infecțiile neasociate cateterului urinar. Deși unele diferențe între speciile bacteriene nu au fost statistic semnificative,

distribuția bacteriană observată este compatibilă cu mecanismele cunoscute ale infecțiilor asociate cateterului, respectiv colonizarea în biofilm și expunerea la mediul spitalicesc.

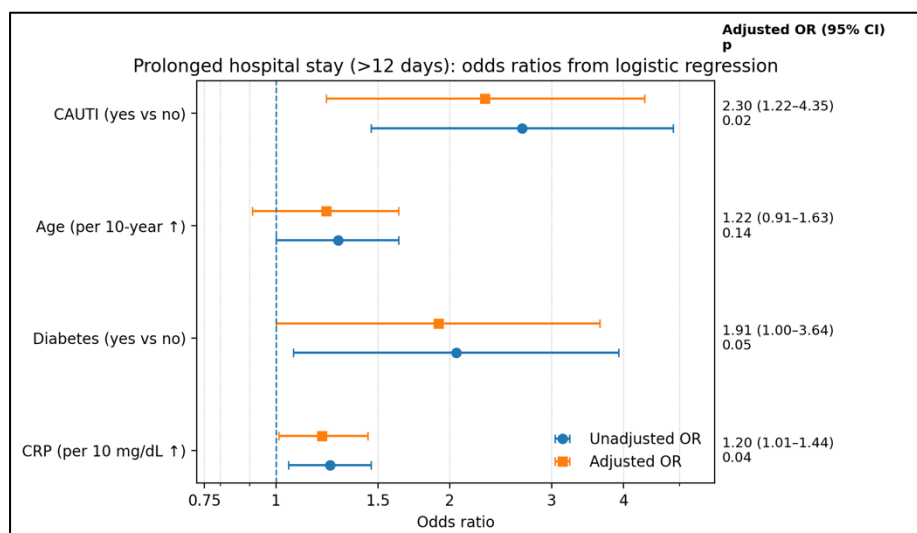


Figura 1 – Riscul pentru spitalizare prelungită.

Tiparele de rezistență antimicrobiană din primul studiu au susținut necesitatea diferențierii terapiei empirice în situațiile de CAUTI. Prevalența rezistenței la antibiotice a fost, în general, mai mare în culturile izolate de la pacienții cu cateter pentru mai multe clase de antibiotice utilizate frecvent în tratamentul infecțiilor urinare, inclusiv peniciline, cefalosporine și fluoroquinolone. Nonsusceptibilitatea la carbapeneme a rămas redusă în cohorta analizată, spre deosebire de ratele crescute descrise în secțiile de terapie intensivă din România. Se subliniază că în secțiile obișnuite (non-ATI) bacteriile sunt mai puțin supuse selecției bacteriene prin antibiotice puternice, ceea ce explică ratele mai scăzute de nonsusceptibilitate la carbapeneme.

Este important de menționat că în studiul 1 markerii microbiologici și inflamatori s-au corelat cu evoluția clinică a pacienților. Pacienții cateterizați au prezentat valori mai crescute ale markerilor inflamatori, inclusiv niveluri semnificativ mai mari de proteină C reactivă (CRP), procalcitonină și fibrinogen, precum și indici leucocitari mai mari. Analizele de corelație au demonstrat asocieri pozitive moderate între timpul de spitalizare și proteina C reactivă, procalcitonină și fibrinogen, susținând asocierea dintre intensitatea răspunsului inflamator și prelungirea duratei spitalizării. În analiza de regresie logistică multivariabilă axată pe spitalizarea prelungită (>12 zile), statusul CAUTI a fost un predictor independent (raport de șanse ajustat ~2,3). De asemenea,

nivelul proteinei C reactive a fost identificat ca factor predictiv independent pentru prelungirea duratei internării. S-a demonstrat o asociere la pragul semnificației statistice între Diabetul zaharat și perioada de spitalizare, iar influența vârstei a fost redusă și neconstantă. Analizele stratificate pe sexe nu au identificat diferențe majore privind durata spitalizării sau tipare de rezistență, însă infecția de tract urinar recurentă a fost întâlnită mai frecventă la femei, sugerând că prevenția recurenței poate fi deosebit de relevantă după externare, chiar dacă evoluția pe perioada internării este determinată în principal de expunerea la dispozitiv și de severitate infecției.

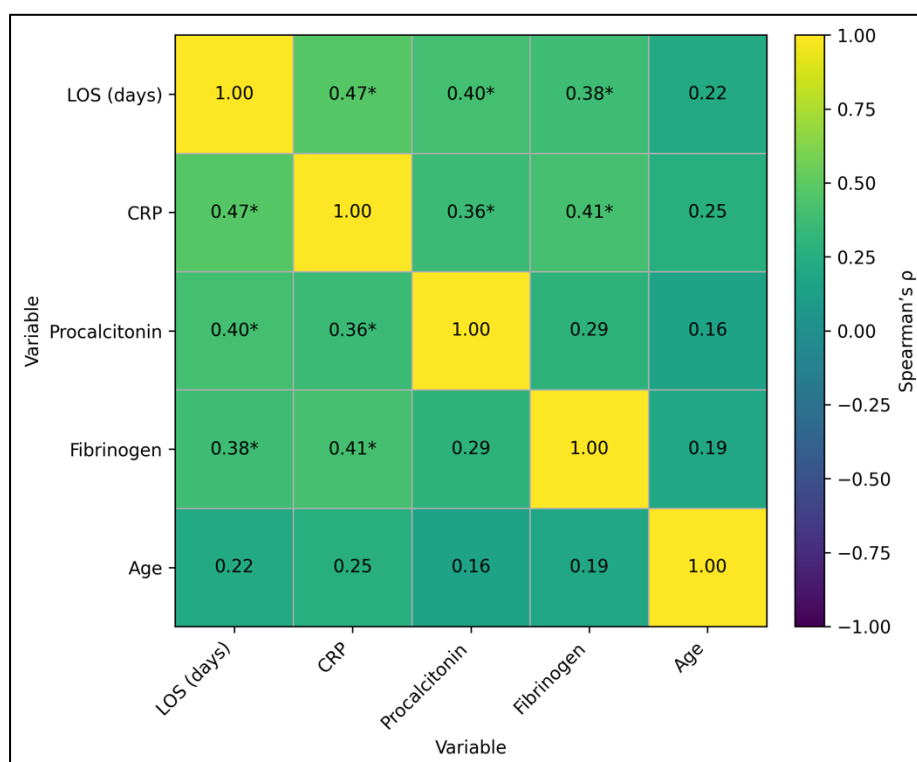


Figura 2 – Hartă termică a corelațiilor Spearman.

Al doilea studiu dezvoltă aceste constatări prin trecerea de la comparații statice inițiale la evaluarea dinamică a răspunsului clinic precoce. Într-o cohortă consecutivă de 126 de adulți spitalizați cu infecție de tract urinar joasă confirmată prin cultură (decembrie 2023–august 2025), teza analizează performanța unui instrument compozit pragmatic la 72 de ore, REACT-UTI conceput pentru a structura și obiectiva momentul de reevaluare a antibioterapiei („antibiotic time-out”) în cadrul programelor de utilizare rațională a antibioticelor. REACT-UTI definește răspunsul clinic precoce la 72 de ore prin 3 aspecte: o scădere a proteinei C reactive de cel puțin 35% față de valoarea inițială, scăderea febrei sub 37,5 °C și o ameliorare de minimum două puncte pe o

scală de 0 la 10 a simptomelor prezente în contextul infecției urinare. Cohorta a avut o vârstă medie de aproximativ 62 de ani, o ușoară predominanță masculină, 29% dintre pacienți au prezentat diabet zaharat și un procent ridicat de $\approx 45\%$ au fost încadrați la infecție nosocomială și purtători de sondă urinară, reflectând o populație realistă de secție, nu un eșantion îngust selectat.

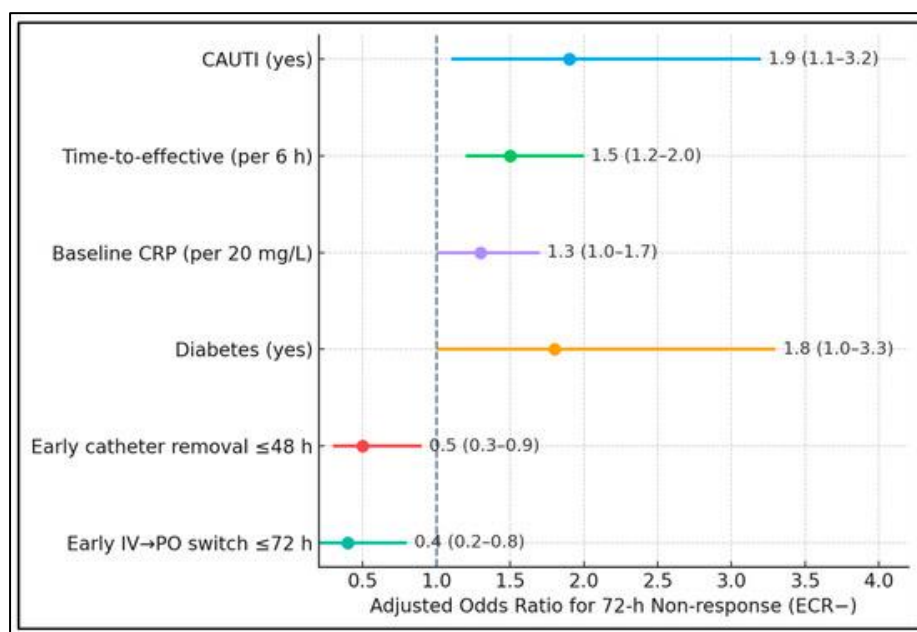


Figure 3 – Diagramă forest cu predictorii ajustați ai non-răspunsului la 72 de ore.

Acest studiu evidențiază faptul că instrumentul REACT-UTI separă pacienții cu evoluție precoce favorabilă de cei cu risc crescut de recuperare tardivă. Respondenții au prezentat o scădere marcată a proteinei C reactive, temperatură mai mică și o ameliorare simptomatică mai accentuată la 72 de ore de la internare. Aceste schimbări dinamice s-au reflectat în rezultatele ulterioare. Scăderea precoce a proteinei C reactive a arătat o corelație inversă semnificativă cu durata spitalizării, indicând că atenuarea rapidă a procesului inflamator favorizează externarea mai devreme. În schimb, întârzierile în administrarea unei terapii antimicrobiene eficiente (active in vitro) s-au corelat cu o durată mai mare de spitalizare și cu o scădere mai puțin semnificativă a proteinei C reactive, oferind coerență biologică relației dintre momentul intervenției terapeutice, evoluția răspunsului inflamator și utilizarea resurselor spitalicești. Fenotipurile de rezistență în rândul Enterobacterales au fost, de asemenea, relevante clinic: prezența ESBL (Beta-lactamaze cu spectru extins) și rezistența la fluorochinolone au fost semnificativ mai frecvente la pacienții fără răspuns precoce.

Acest aspect reflectă o probabilitate crescută de nepotrivire a terapiei empirice sau întârzierea ajustării tratamentului până la primirea rezultatelor de antibiogramă.

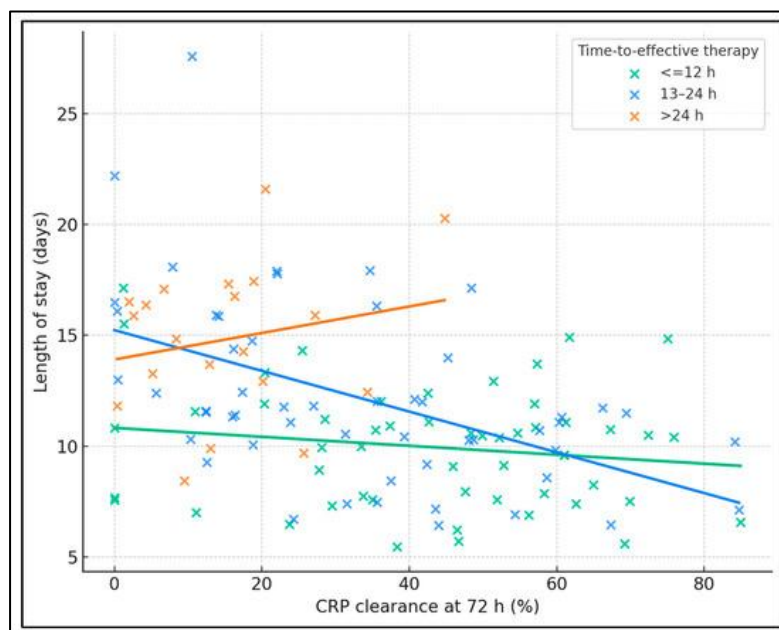


Figure 4 – Clearance-ul CRP vs. durata spitalizării, stratificat după timpul până la terapia eficientă.

O contribuție importantă a studiului 2 constă în cuantificarea proceselor de îngrijire modificabile ca predictorii independenți ai lipsei răspunsului precoce. În situația studiată, statusul pacienților purtători de sondă urinară s-a asociat cu aproape dublarea șanselor de a nu îndeplini compozitul REACT-UTI la 72 de ore, indicând că expunerea la cateterul urinar rămâne un factor de risc chiar și când sunt folosite măsuri dinamice de răspuns. Măsurile dinamice de răspuns fac referire la: evoluția simptomelor urinare, la scăderea valorilor proteinei C reactive și a altor markeri inflamatori, scăderea febrei, răspuns la tratament (timp până la terapie activă, ajustări antibiotice, managementul cateterului urinar).

Elementul modificabil cu cel mai mare impact a fost timpul până la inițierea terapiei eficiente. Fiecare întârziere suplimentară de șase ore a crescut șansele de non-răspuns cu aproximativ 50%, subliniind că prima zi de spitalizare este o fereastră decisivă pentru asigurarea unei acoperiri active când rezistența este frecventă. Valoarea inițială a proteinei C reactive, ca marker al încărcăturii inflamatorii de la prezentare, și diabetul, ca marker al vulnerabilității gazdei, au fost identificați ca factori cu asociere semnificativă și independentă cu lipsa răspunsului la tratament. La fel de important, două acțiuni precoce au avut asocieri protective. La pacienții cateterizați,

îndepărtarea sau schimbarea cateterului în primele 48 de ore a redus aproximativ la jumătate șansele de non-răspuns și a îmbunătățit substanțial probabilitatea de răspuns în analizele stratificate. Acest efect s-a materializat prin internări pe perioade mai scurte de timp la cei cu management precoce al sondei urinare. De asemenea, trecerea precoce de la administrarea tratamentului intravenos la oral în primele 72 de ore a fost independent protectoare, confirmând că optimizarea căii de administrare este sigură și eficientă odată ce pacientul este stabil și există o antibioterapie orală activă disponibilă. Aceste rezultate poziționează REACT-UTI nu doar ca marker prognostic, ci și ca un instrument practic pentru implementarea unui pachet structurat de reevaluare la 48–72 de ore, centrat pe trei aspecte esențiale: asigurarea terapiei active, controlul sursei/cateterului urinar și optimizarea căii și duratei tratamentului.

Al treilea studiu extinde perspectiva tezei către o urgență urologică distinctă și cu potențial vital: urosepsisul obstructiv secundar litiazei ureterale. Această componentă este prezentată sub forma unei revizuii sistematice conform standardelor PRISMA. Sunt analizate timpului până la drenajul tractului urinar, modalitatea inițială de drenaj (nefrostomie percutanată versus stent ureteral retrograd) și biomarkerii precoce ai decompensării clinice. Cele zece studii incluse au cuprins baze de date administrative de mari dimensiuni, cohorte clinice unicentrice și studii randomizate. În ciuda heterogenității definițiilor și pragurilor, s-a concluzionat faptul că drenajul întârziat sau absent se asociază cu evoluție precoce nefavorabilă, inclusiv probabilitate de mortalitate mai crescută și posibile complicații precum leziunea acută de rinichi. Analizele administrative au sugerat că depășirea unor praguri relevante clinic (adesea >48 de ore sau ≥ 2 zile) crește riscul de mortalitate, în timp ce omiterea completă a decompresiei are cel mai mare impact negativ asupra prognosticului. Datele provenite din departamentele de urgență, pe cohorte mici, au indicat suplimentar că drenajul foarte precoce (în primele ore) poate reduce durata spitalizării, chiar dacă mortalitatea este prea rară pentru a evidenția diferențe semnificative statistic în loturi restrânse. Datele din cohortelor clinice au arătat că, deși mortalitatea este relativ redusă în practica actuală, formele severe de evoluție rămân frecvente, incluzând rate considerabile de șoc septic și urosepsis ulterior procedurii de decompresie. Aceste frecvențe ale complicațiilor indică faptul că morbiditatea și necesarul de internare în terapie intensivă pot reprezenta indicatori mai sensibili decât mortalitatea în evaluarea impactului întârziat al managementului corect al obstrucției tractului urinar.

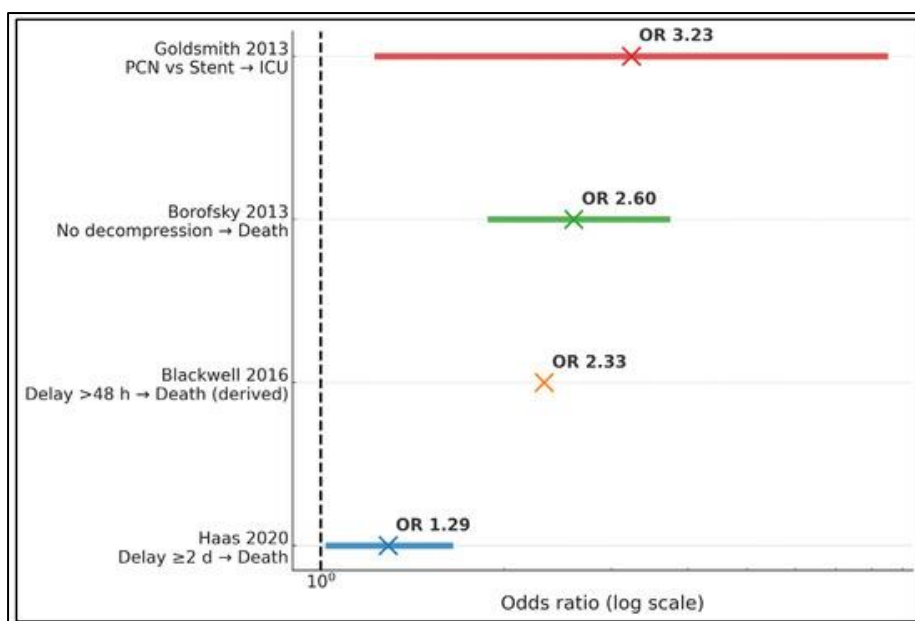


Figure 5 – Mărimi ale efectului (rapoarte de șanse) pentru mortalitate și internare la ATI.

În ceea ce privește modalitatea, studiul trei susține o concluzie pragmatică de tip „viteză înaintea modalității”. Dovezile randomizate au demonstrat un succes ridicat atât pentru nefrostomia percutanată, cât și pentru stentarea ureterală retrogradă, cu rezultate clinice precoce similare atunci când procedurile sunt realizate conform protocolului și în condiții corespunzătoare. În unele studii observaționale, pacienții asupra cărora s-a intervenit prin nefrostomie percutanată au avut nevoie mai frecvent de internare pe secția de ATI și de o durată de spitalizare mai mare, însă acest aspect nu evidențiază neapărat faptul că nefrostomia percutanată duce la o evoluție mai nefavorabilă. În principiu, nefrostomia este aleasă mai des la pacienții cu status clinicobiologic mai grav: pacienți instabili hemodinamic, în șoc septic, cu obstrucție severă sau cu anatomie dificilă. Prin urmare, teza expune alegerea modalității de drenaj ca fiind secundară vitezei și fiabilității obținerii decompresiei pentru pacientul individual. Evaluarea probelor biologice inflamatorii la debut, în special procalcitonina împreună cu markeri de rutină precum numărul de trombocite, albumina și indici inflamatori, pot ghida prioritizarea pacienților care necesită decompresie rapidă a tractului urinar. Caracteristicile imagistice sugestive pentru pionefroză sunt discutate ca informații suplimentare pentru triaj, cu precizarea că imagistica trebuie să accelereze, nu să amâne, controlul sursei.

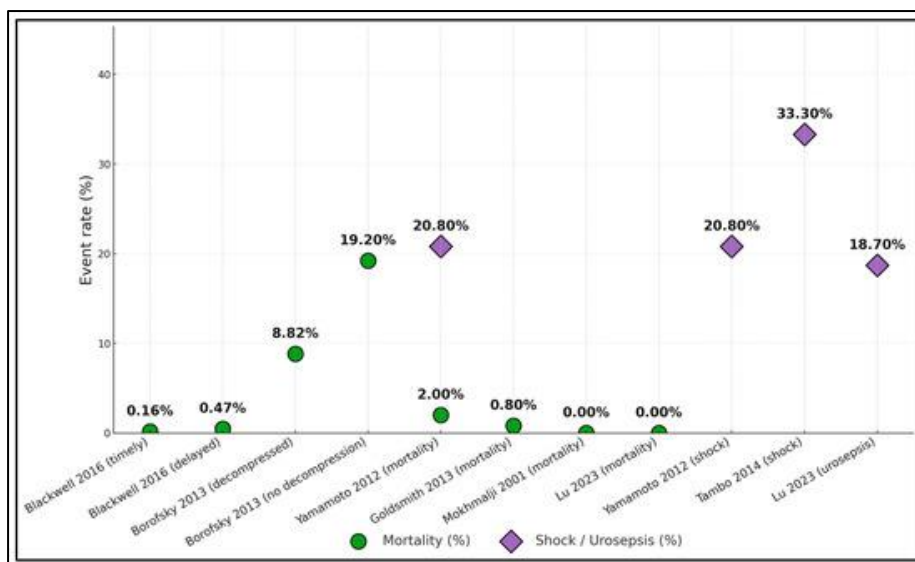


Figure 6 – Ratele evenimentelor în cadrul studiilor.

Per ansamblu, teza propune un model integrat, limitat în timp, pentru managementul infecțiilor urinare la pacienții spitalizați. În cazul infecțiilor urinare joase la pacienții spitalizați, se recomandă diferențierea infecțiilor de tract urinar asociat cateterului urinar de infecțiile urinare neasociate cateterului, atât pentru prevenție, cât și pentru selectarea terapiei empirice pe baza datelor de susceptibilitate ale secției. Se recunoaște totodată faptul că prezența cateterului și probe inflamatorii semnificativ crescute prelungesc durata spitalizării.

Pentru îngrijirea prospectivă, compozitul REACT-UTI oferă un punct de control reproductibil la 72 de ore, care transformă reevaluarea nestructurată într-un moment decizional standardizat. Când criteriile REACT-UTI sunt îndeplinite, modelul susține trecerea precoce de la tratamentul intravenos la cel oral, deescaladare ghidată de rezultatele uroculturii și a antibiogrammei, având ca scop diminuarea timpului de spitalizare. Când criteriile nu sunt îndeplinite, se declanșează un „pachet de non-răspuns” care include confirmarea terapiei active și escaladarea acesteia dacă tratamentul empiric este inactiv; reevaluarea necesității cateterului și îndepărtarea/înlocuirea lui când este indicat; căutarea surselor persistente, a obstrucției sau a diagnosticului alternativ; luarea în considerare a unor investigații suplimentare sau a imagisticii la pacienții cu markeri inflamatori persistenți sau cu comorbidități asociate (precum diabetul).

Pentru sepsisul obstructiv prin litiază, teza subliniază că decompresia urinară

este intervenția decisivă de control al sursei, iar indicatorul operațional esențial îl constituie timpul necesar până la drenaj. Prin urmare, spitalele ar trebui să asigure decompresia obstrucțiilor infectate în primele 24-48 de ore, acordând prioritate absolută pacienților critici („ore, nu zile”), prin protocoale prestabilite care garantează acces continuu la stent ureteral sau nefrostomie. Implicația principală este că îmbunătățirea rezultatelor nu necesită neapărat medicamente noi sau monitorizare complexă, ci mai degrabă respectarea riguroasă a protocoalelor standard, cu repere temporale clare și feedback continuu. În toate cadrele clinice, teza susține că aplicarea corectă, constantă și rapidă a măsurilor de bună practică prin documentarea indicațiilor pentru cateter, respectarea criteriilor de îndepărtare a cateterului conduse de asistente, comunicare rapidă a rezultatelor microbiologice, revizuire standardizată la 72 de ore și respectarea protocoalelor de decompresie cu monitorizarea procesului oferă cel mai mare potențial de scurtare a duratei spitalizării, reducerea escaladării terapeutice și limitarea rezistenței antimicrobiene.

Teza recunoaște și limitări care conturează direcțiile viitoare de cercetare. Caracterul unicentric al primelor două studii limitează generalizarea rezultatelor la alte spitale cu ecologii de rezistență și practici de cateterizare diferite. Analiza retrospectivă din primul studiu prezintă riscul ca informațiile să fie inconsistente sau incomplete, ceea ce poate genera factori de confuzie care nu au fost controlați. Cel de-al doilea studiu, deși este prospectiv, nu a impus protocoale empirice standardizate și nu a folosit un scor complet de severitate la momentul inițial, dincolo de semnele vitale și markerii inflamatori, ceea ce lasă posibilitatea ca alți factori să influențeze rezultatele. Baza de dovezi a Studiului 3 este preponderent observațională și include definiții variabile pentru sepsis, intervale de timp și rezultate clinice, ceea ce restrânge posibilitatea combinării datelor și determinării precise a pragurilor optime. Aceste limitări indică pași clari pentru cercetările viitoare, incluzând validarea externă multicentrică a REACT-UTI cu calibrare și evaluare prin curbe de decizie; studii de implementare care să testeze dacă integrarea REACT-UTI în seturile electronice de comenzi optimizează timpul până la terapia activă, gestionarea cateterelor, tranziția de la tratament intravenos la oral și durata spitalizării fără a crește riscul de recidivă; studii pragmatice privind în urosepsisul obstructiv pentru a evalua dacă obiectivele „interval internare–drenaj” reduc șocul septic, utilizarea terapiei intensive și durata spitalizării.

În concluzie, această teză oferă dovezi epidemiologice și legate de procesele

de îngrijire la nivel local pentru infecțiile urinare la pacienții internați în vestul României și transformă aceste informații într-un model operațional coerent. Pacienții cu expunerea la cateterul urinar și cu markeri inflamatorii crescuți au risc de spitalizare prelungită. Fenotipurile de rezistență și întârzierile până la administrarea terapiei active explică o parte substanțială a non-răspunsului precoce. Acțiunile precoce structurate, precum managementul dispozitivului și optimizarea căii de administrare a tratamentului se asociază cu evoluție favorabilă. În cazul urosepsisului obstructiv cauzat de litiază, decompresia rapidă reprezintă factorul decisiv, iar sistemele de sănătate care asigură drenajul constant și la timp util, prin modalitatea cea mai fezabilă, vor obține cele mai bune rezultate. Prin integrarea informațiilor microbiologice, biomarkerilor și intervențiilor limitate în timp, teza propune un model practic pentru managementul infecțiilor urinare internate. În protocoalele de urgență pentru urosepsisul cauzat de litiază, se acordă prioritate controlului sursei, se minimizează întârzierile evitabile și se optimizează fluxul de îngrijire, precum și siguranța pacientului.

**“VICTOR BABES” UNIVERSITY OF MEDICINE AND
PHARMACY TIMISOARA
FACULTY OF MEDICINE
DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE**

BENEA ADELA-TEODORA



DOCTORAL THESIS

**SEPSIS WITH A URINARY SOURCE IN ADULTS.
INCIDENCE, PROGNOSIS AND
CLINICAL-BIOLOGICAL CHARACTERISTICS**

Scientific Coordinator

CONF. UNIV. DR. SARĂU CRISTIAN-ANDREI

Timisoara

2026

This doctoral thesis investigates hospitalized urinary infections and time-critical urologic sepsis through three complementary studies performed in Western Romania and through an international systematic review. The work is unified by a practical clinical problem: in modern inpatient care, urinary tract infections (UTIs) are common, heterogeneous, and increasingly shaped by device exposure, antimicrobial resistance, and modifiable processes of care. Across the thesis, two themes recur. First, “hospital UTI” cannot be approached as a single entity because catheter exposure changes microbiology, inflammatory burden, and recovery trajectories. Second, outcomes improve when management is organized around time-bound, auditable actions—rapid initiation of active therapy, early source control (including catheter removal or decompression), and early route optimization—rather than around static descriptors alone.

Study 1 provides a retrospective, observational comparative assessment of lower UTIs in hospitalized adults admitted to the Victor Babeş Hospital for Infectious Diseases in Timișoara, Romania. Using standardized definitions, 130 eligible admissions were analyzed, including 72 catheter-associated UTIs (CAUTIs) and 58 non-catheter lower UTIs. Baseline clinical profiles were broadly similar, with frequent multimorbidity (notably diabetes and chronic kidney disease), but catheter exposure was associated with a more complicated inpatient course. Length of stay (LOS) was significantly longer in CAUTI compared with non-catheter UTI (13.9 vs. 11.7 days), indicating that device-associated infection carries a tangible bed-day burden in a tertiary-care environment. Microbiologically, *Escherichia coli* remained the leading pathogen overall, yet the distribution suggested a device-adapted ecology in CAUTI, with a higher proportion of organisms such as *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* than in non-catheter infections. Although several organism-level differences did not reach statistical significance, the direction of effect was clinically coherent and aligned with expectations of biofilm-associated colonization and healthcare exposure.

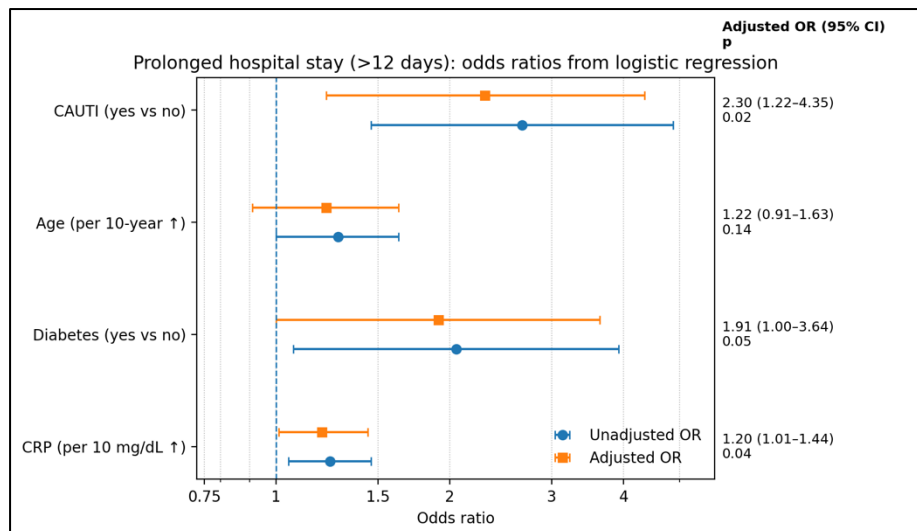


Figure 1 – Odds ratios for prolonged hospital stay.

Antimicrobial resistance patterns in Study 1 further supported differentiated empiric thinking by catheter status. Resistance proportions were generally higher among CAUTI isolates across multiple classes commonly used for urinary infections, including penicillins, cephalosporins, and fluoroquinolones. Carbapenem non-susceptibility remained relatively uncommon in this ward cohort, a finding that contrasts with higher rates reported in Romanian intensive care settings and that plausibly reflects different selection pressures and prescribing practices outside the ICU. Importantly, Study 1 linked microbiologic and inflammatory signals to outcomes. Catheterized patients had higher inflammatory markers, including significantly higher C-reactive protein (CRP), procalcitonin, and fibrinogen, along with higher leukocyte indices. Correlation analyses demonstrated moderate positive associations between LOS and CRP, procalcitonin, and fibrinogen, reinforcing the intuitive relationship between inflammatory burden and delayed discharge readiness. In multivariable logistic regression focused on prolonged hospitalization (>12 days), CAUTI status emerged as an independent predictor (adjusted odds ratio about 2.3). CRP also independently predicted prolonged stay, while diabetes showed a borderline-to-significant association, and age displayed only a weak, non-robust effect after adjustment. Sex-stratified analyses did not identify major differences in LOS or resistance patterns, but recurrent UTI was more common in women, suggesting that recurrence prevention may be particularly relevant after discharge even if inpatient trajectories are driven primarily by device exposure and severity.

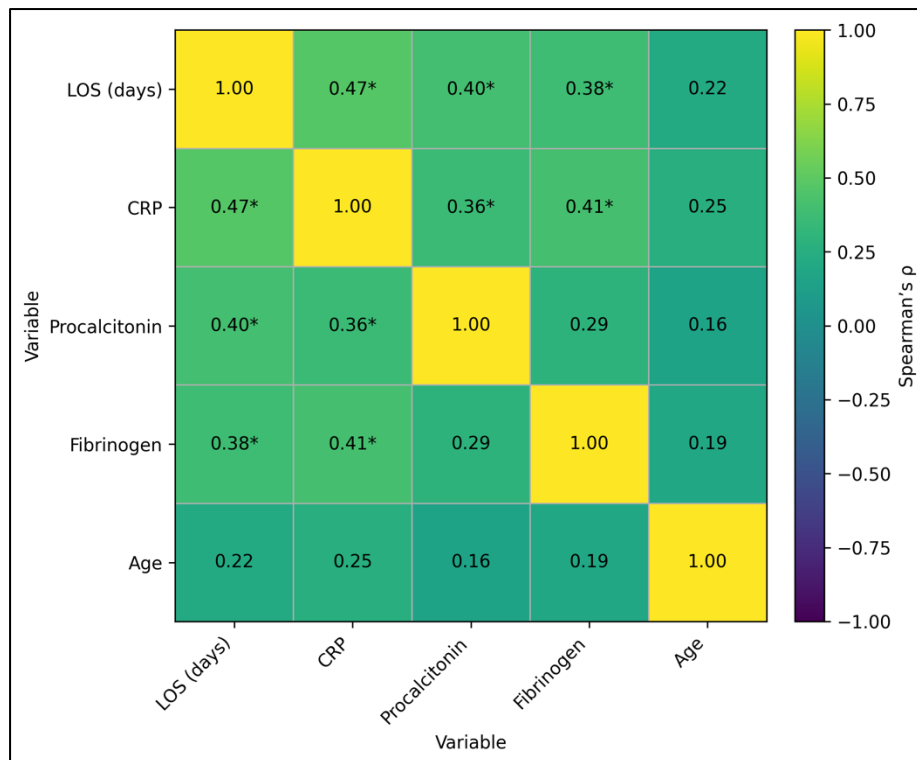


Figure 2 – Spearman correlation heatmap.

Study 2 extends these insights by moving from static baseline comparisons to dynamic early response assessment under prospective observation. In a consecutive cohort of 126 adults hospitalized with culture-confirmed lower UTI (December 2023 to August 2025), the thesis evaluates a pragmatic 72-hour composite tool, REACT-UTI, designed to support the stewardship “antibiotic time-out.” REACT-UTI defines early clinical response at 72 hours by requiring three concordant improvements: CRP clearance of at least 35% from baseline, defervescence to below 37.5 °C, and a minimum two-point improvement on a 0–10 symptom scale focused on lower urinary symptoms. The cohort had a mean age of about 62 years, a slight male predominance, frequent diabetes (about 29%), and a substantial proportion of hospital-acquired infection and CAUTI (about 45%), reflecting a realistic ward population rather than a narrowly selected trial sample.

Study 2 demonstrates that the REACT-UTI framework separates patients with favorable early trajectories from those at high risk of delayed recovery. Responders exhibited a marked CRP decline, lower temperature, and greater symptom improvement at 72 hours, and these dynamic changes were mirrored by downstream outcomes. CRP clearance correlated strongly and inversely with LOS, indicating that

early attenuation of systemic inflammation aligns with earlier discharge readiness. Conversely, delays in receiving effective (in vitro active) antimicrobial therapy correlated with longer LOS and with reduced CRP clearance, providing biological coherence linking process-of-care timing to inflammatory kinetics and hospital utilization. Resistance phenotypes among Enterobacterales were also clinically meaningful: extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) positivity and fluoroquinolone resistance were substantially more prevalent among early non-responders, consistent with a higher likelihood of empiric mismatch or delayed optimization until susceptibility results became available.

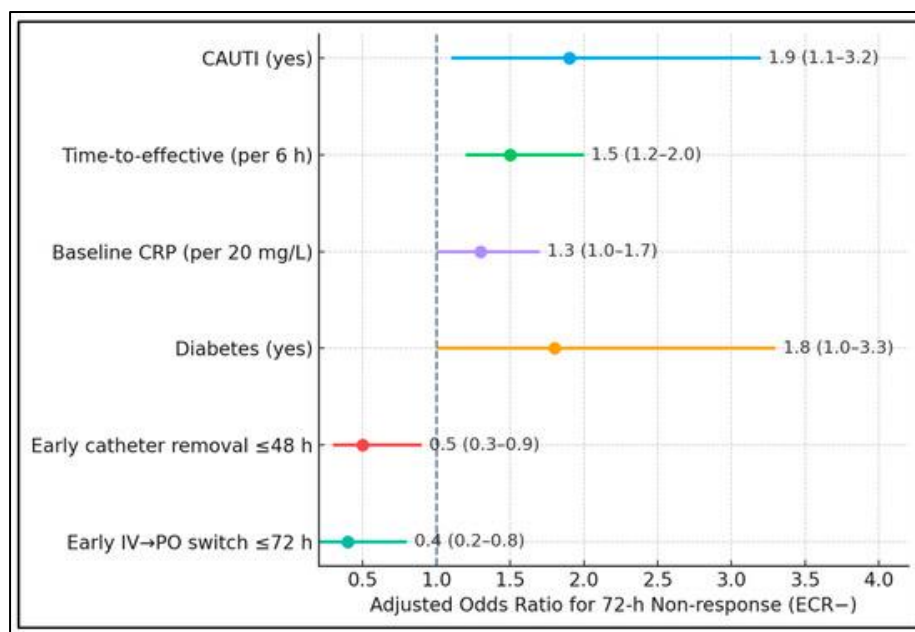


Figure 3 – Forest plot with adjusted predictors of 72 h non-response.

A central contribution of Study 2 is quantifying modifiable care processes as independent predictors of early non-response. In adjusted models, CAUTI status was associated with nearly doubled odds of failing the 72-hour composite, indicating that device exposure remains a risk factor even when dynamic response measures are used. Time-to-effective therapy emerged as the strongest modifiable determinant: each additional six-hour delay increased the odds of non-response by approximately 50%, emphasizing that the first day of hospitalization is a decisive window for ensuring active coverage when resistance is common. Baseline CRP, reflecting initial inflammatory burden, and diabetes, reflecting host vulnerability, were also independent predictors of non-response. Equally important, two early actions

demonstrated protective associations. Among catheterized patients, catheter removal or exchange within 48 hours roughly halved the odds of non-response and substantially improved response probability in stratified analyses; this effect translated into shorter admissions among those receiving early device management. In addition, early intravenous-to-oral (IV-to-PO) switch within 72 hours was independently protective, supporting the safety and efficiency of route optimization once stability is achieved and an active oral agent is available. Together, these findings position REACT-UTI not only as a prognostic marker but also as an operational scaffold for a structured 48–72 hour reassessment bundle organized around three domains: ensuring active therapy, securing catheter/source control, and optimizing route and duration.

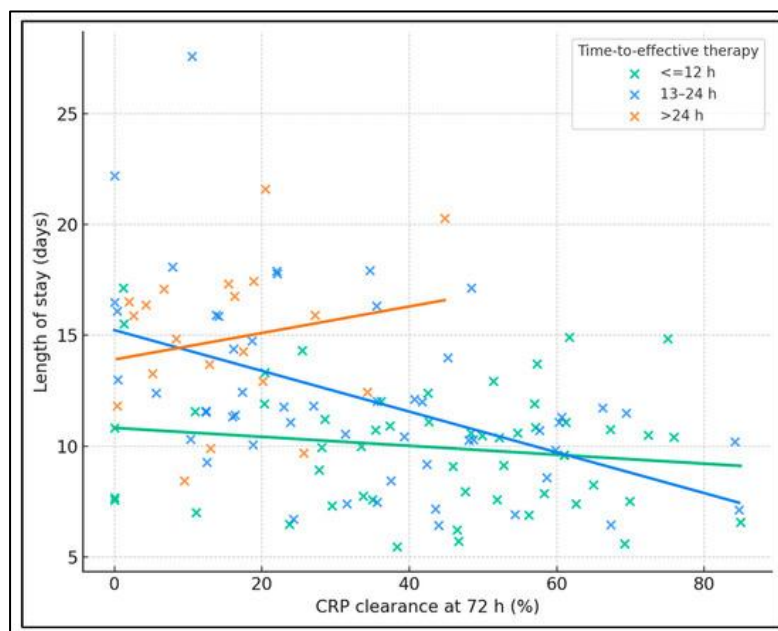


Figure 4 – CRP clearance vs. length of stay, stratified by time-to-effective therapy.

Study 3 broadens the thesis from lower UTI stewardship to a distinct urologic emergency: obstructive urosepsis due to ureteral calculi. This component is presented as a PRISMA-aligned systematic review of time-to-decompression (TTD), initial diversion modality (percutaneous nephrostomy versus retrograde ureteral stenting), and early biomarkers for deterioration. Ten included studies spanned large administrative datasets, single-center clinical cohorts, and randomized trials. Despite heterogeneity in definitions and thresholds, the evidence converged on a consistent direction: delayed or absent decompression is associated with worse early outcomes,

including higher mortality signals and increased complications such as acute kidney injury. Administrative analyses suggested that waiting beyond clinically relevant thresholds (commonly >48 hours or ≥ 2 days) increases mortality risk, while complete omission of decompression carries the largest penalty. Small emergency-department data further suggested that very early drainage (within hours) may shorten LOS even when mortality is too rare to detect differences in small cohorts. Clinical cohorts contextualized these findings by showing that, even with low crude mortality in modern practice, severe deterioration remains frequent, with substantial rates of septic shock and post-decompression urosepsis; these event rates emphasize that morbidity and ICU utilization may be more sensitive than death to systems delays and triage choices.

Regarding modality, Study 3 supports a pragmatic “speed over modality” conclusion. Randomized evidence demonstrated high technical success for both percutaneous nephrostomy and retrograde ureteral stenting, with broadly similar early clinical outcomes when performed under protocolized conditions. Observational cohorts often reported higher ICU utilization or longer LOS among nephrostomy recipients, but these associations were plausibly driven by confounding by indication because nephrostomy is preferentially used in more unstable or anatomically complex cases. Consequently, the thesis interprets modality choice as secondary to the speed and reliability of achieving drainage for the individual patient. The review further highlights the potential role of early biomarkers—especially procalcitonin, along with routine markers such as platelet count, albumin, and inflammatory indices—to identify patients least tolerant of procedural delay and to prioritize decompression when capacity is constrained. Imaging features suggestive of pyonephrosis or high pus burden are discussed as additional triage inputs, with the caution that imaging should accelerate, not postpone, source control.

Taken together, the thesis advances an integrated, time-bound model for inpatient urinary infection management. For hospitalized lower UTI, the evidence supports separating CAUTI from non-catheter UTI in both prevention and empiric therapy planning, using ward-specific susceptibility data and recognizing that catheter exposure and inflammatory burden predict longer hospitalizations. For prospective care, the REACT-UTI composite provides a reproducible 72-hour checkpoint that transforms an unstructured reassessment into a standardized decision moment.

When REACT-UTI criteria are met, the model supports early IV-to-oral transition, de-escalation guided by culture data, and accelerated discharge planning. When criteria are not met, the framework prompts a “non-response bundle”: confirm active therapy and escalate if empiric treatment is inactive; reassess catheter need and perform removal/exchange where indicated; search for persistent sources, obstruction, or alternative diagnoses; and consider additional diagnostics or imaging in patients with persistent inflammatory signals or high vulnerability (such as diabetes).

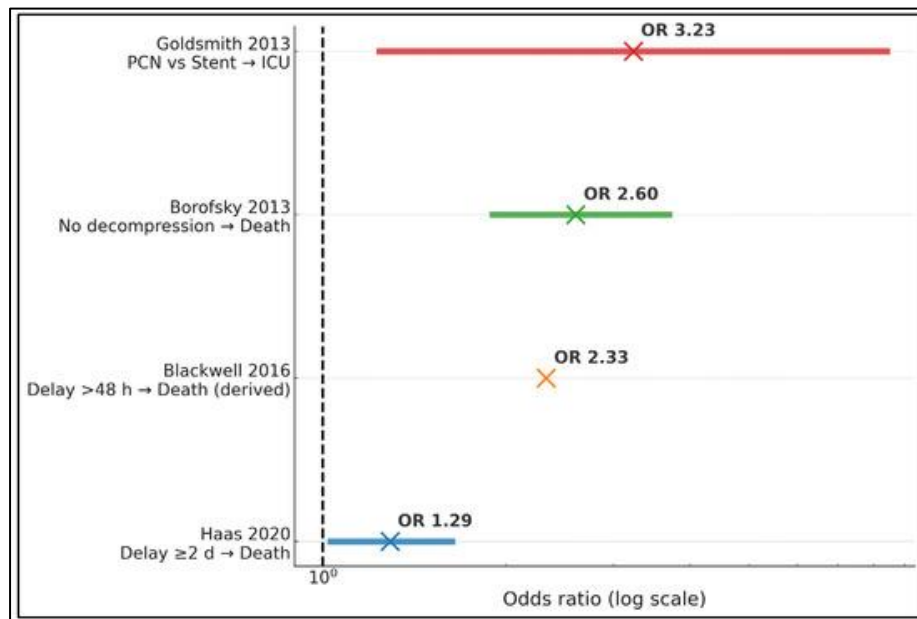


Figure 5 – Effect sizes (odds ratios) for mortality and ICU.

For obstructive stone sepsis, the thesis emphasizes that urinary decompression is the decisive source-control intervention and that the operational metric of interest is time-to-drainage. Hospitals should therefore aim for reliable 24–48 hour decompression targets for infected obstruction, with “hours not days” urgency for the sickest patients, supported by predefined pathways that guarantee access to either ureteral stenting or nephrostomy around the clock. The overarching implication is that improving outcomes does not necessarily require novel drugs or complex monitoring; rather, it requires reliably executing best-practice processes with clear time anchors and feedback loops. Across settings, the thesis argues that system-level reliability—routine catheter-indication documentation, nurse-driven removal criteria, rapid microbiology communication, structured 72-hour review, and decompression pathways with auditing of bottlenecks—offers the greatest potential to shorten

admissions, reduce escalation, and limit selective pressure that fuels antimicrobial resistance.

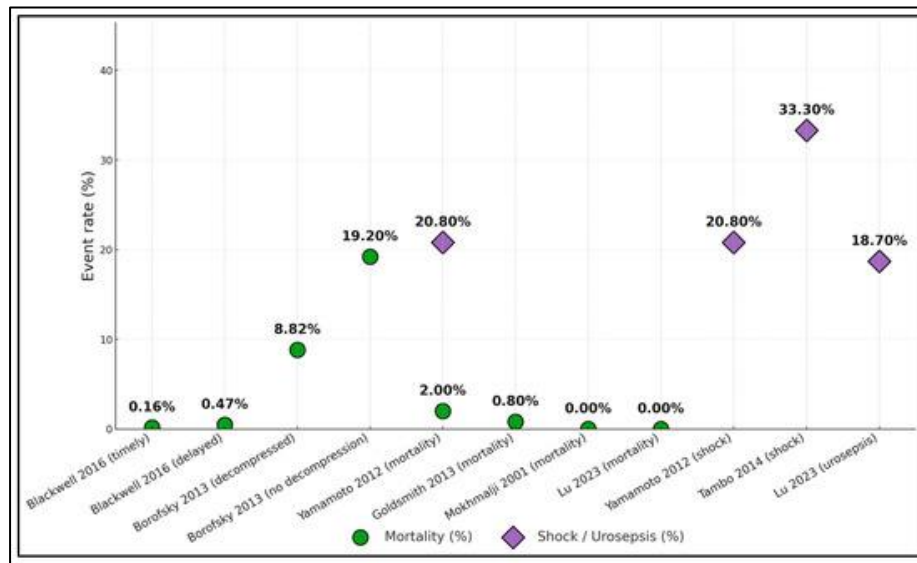


Figure 6 – Event rates across studies.

The thesis also acknowledges limitations that frame future work. The single-center nature of Studies 1 and 2 limits generalizability across different hospitals, resistance ecologies, and catheter practices. Retrospective analysis in Study 1 carries risks of documentation variability and residual confounding, while Study 2, although prospective, did not impose protocolized empiric regimens and lacked a comprehensive baseline severity score beyond vital signs and inflammatory markers, leaving potential residual confounding. Study 3's evidence base is dominated by observational data and heterogeneous definitions of sepsis, timing, and outcomes, constraining quantitative pooling and precise threshold inference. These limitations point to clear next steps: multicenter external validation of REACT-UTI with calibration and decision-curve evaluation; implementation studies to test whether integrating REACT-UTI into electronic order sets improves time-to-active therapy, catheter actions, IV-to-PO conversion, and LOS without increasing relapse; and pragmatic pathway studies in obstructive urosepsis to test whether door-to-drain targets reduce shock, ICU utilization, and length of stay.

This thesis contributes locally actionable epidemiologic and process-of-care evidence for hospitalized urinary infections in Western Romania and translates those insights into a coherent operational approach. Catheter exposure and inflammatory

burden identify patients at risk for longer inpatient courses; resistance phenotypes and delays to active therapy explain a substantial portion of early non-response; and structured early actions—device management and route optimization—are associated with improved recovery. In obstructive stone sepsis, rapid decompression is the central determinant, and health systems that consistently deliver timely drainage through whichever modality is most feasible will achieve the largest gains. By linking microbiology, biomarkers, and time-bound interventions, the thesis offers a practical blueprint for stewardship-centered inpatient UTI management and for emergency stone sepsis pathways that prioritize source control, reduce avoidable delay, and improve patient flow and safety.