



Universidad Nacional Autónoma de México.

Facultad de Medicina.

División de estudios de posgrado.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición

“Salvador Zubirán”.

**“Frecuencia de las Infecciones Urinarias en el Período
postrasplante Renal temprano y Patrón de Resistencia
Antimicrobiana”**

Tesis presentada para cumplir con los requisitos finales para la
obtención del título de especialidad en:

Nefrología

Alumna:

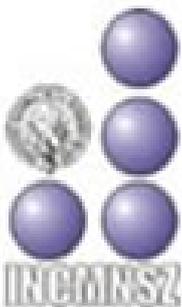
Dra. Gina Elizabeth Figueroa Sánchez

Tutor:

Dr. Luis Eduardo Morales Buenrostro

Profesor Adjunto del curso de Nefrología.

México, DF. Enero 2013.





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez
Director de Enseñanza
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Ricardo Correa Rotter
Profesor Titular del curso de Especialidad en Nefrología
Universidad Nacional Autónoma de México
Jefe del Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Luis Eduardo Morales Buenrostro
Profesor Adjunto del curso de Especialidad en Nefrología
Universidad Nacional Autónoma de México
Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
Tutor de Tesis

INDICE

I.	RESUMEN	4
II.	INTRODUCCIÓN	5
III.	MARCO TEÓRICO	6
IV.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
V.	JUSTIFICACION	20
VI.	HIPOTESIS	21
VII.	OBJETIVOS	22
VIII.	MATERIAL Y METODOS	23
IX.	ANALISIS ESTADISTICO	27
X.	RESULTADOS	28
XI.	DISCUSIÓN	46
XII.	CONCLUSIONES	49
XIII.	BIBLIOGRAFÍA	51

• I RESUMEN

Las infecciones de la vía urinaria (IVU) son la principal complicación infecciosa en el paciente receptor de trasplante renal. Aquellas que se presentan en el período postrasplante temprano, que incluye los 4 a 6 primeros meses postrasplante, se han relacionado a riesgo aumentado de bacteriemia y sepsis. Sabemos que la sensibilidad antimicrobiana de los patógenos de las vías urinarias varía de acuerdo a múltiples factores y su vigilancia es importante ya que existen variaciones en el tiempo y también de acuerdo al centro donde se realiza el trasplante renal.

El presente es un estudio retrospectivo, observacional donde se incluyeron pacientes adultos receptores de trasplante renal con seguimiento en el Instituto Nacional de

Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, durante el período de enero de 2008 a diciembre de 2010. En total se incluyeron 143 pacientes.

Se encontró un total de 84 episodios de IVU en 52 pacientes, para una prevalencia de 36.36%, muy similar a la previamente reportada en nuestra institución. Las Enterobacterias que más frecuentemente causaron IVU fueron *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus mirabilis* en orden descendente de frecuencia. El 65.3% de las IVU se presentaron durante los diez primeros días postrasplante.

La tasa de resistencia a los antimicrobianos de acuerdo a antibiogramas in vitro fue alta, siendo del 85% para trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMZ), antibiótico hasta ahora usado para profilaxis en los tres primeros meses postrasplante en nuestro Instituto. Los factores de riesgo para IVU identificados en esta población fueron: sexo femenino, uso de terapia de inmunosupresora de inducción y la maniobra de retiro de catéter doble jota. En conclusión, la tasa de IVU postrasplante es muy alta. El germen más frecuentemente observado fue *Escherichia coli* y su tasa de resistencia antimicrobiana también fue muy alta. Nuestros resultados nos permiten afirmar que se debe redefinir las estrategias de profilaxis antimicrobiana en el Instituto.

II INTRODUCCION

En todos los centros donde se realizan trasplantes de riñón se ha observado que conforme ha mejorado el tratamiento inmunosupresor, la sobrevida de los pacientes receptores del injerto también ha ido aumentando. Los problemas infecciosos son hoy en día las principales causas de complicaciones en el periodo postrasplante; siendo las infecciones de la vía urinaria (IVU) las de mayor incidencia.

Las IVU en el paciente postrasplantado se han clasificado de acuerdo al tiempo en que se presentan, en relación a la fecha de trasplante, siendo las infecciones urinarias tempranas las que se presentan en los seis primeros meses postrasplante e infecciones tardías las que se presentan después de este período.

El presente trabajo es un estudio retrospectivo realizado en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ). Valoramos la prevalencia de IVU tempranas en los pacientes receptores de trasplante renal, durante el período 2008 a 2010, con el propósito de conocer la prevalencia de infecciones del tracto urinario, analizar los gérmenes causales y la sensibilidad antimicrobiana de los mismos.

Dado que los patrones de resistencia antimicrobiana de los gérmenes patógenos de vías urinarias más frecuentes varían considerablemente entre centros, regiones y países, es adecuado realizar una vigilancia activa que ayude a tomar decisiones tanto para el tratamiento de las IVU, así como para su profilaxis.

III MARCO TEORICO

Epidemiología

Se ha informado una prevalencia de IVU entre 30 a 60% en receptores de trasplante renal durante el primer año postrasplante. (1, 2, 3,4) Estas infecciones, incluyendo bacteriuria asintomática, cistitis y pielonefritis son la forma más común de infección bacteriana seguida al trasplante renal. (2, 3,5)

Las IVU son más frecuentes durante el primer año postrasplante, sugiriendo que factores perioperatorios y quizás los altos niveles de inmunosupresión utilizados durante el primer año son contribuyentes mayores de este riesgo aumentado. (6)

En un estudio retrospectivo llevado a cabo previamente en el Instituto, la incidencia de IVU fue de 35.8% (4)

Etiología

La etiología de las IVU en el paciente trasplantado puede ser revisado de acuerdo a factores relacionados al huésped (receptor renal), al injerto renal, a los hallazgos anatómicos del receptor y a los organismos causales de la infección urinaria. (1)

Factores Relacionados al Huésped

Muchos de los factores de riesgo para IVU que se encuentran en el paciente trasplantado son los mismos de la población general, tales como el sexo femenino, en quienes una uretra corta y su relativa proximidad al ano, contribuyen al aumento de riesgo en comparación con los hombres. Otros factores de riesgo son relacionados a la presencia de anomalías de la vía urinaria previa al trasplante y la presencia de diabetes mellitus en algunos receptores de trasplante renal.

La inmunosupresión, particularmente en el período postrasplante temprano, es un factor de riesgo importante para IVU. Se ha demostrado evidencia indirecta que indica que el tipo de inmunosupresores utilizados, las dosis y la combinación de los mismos pueden influenciar el riesgo de IVU (1, 2)

Algunos factores peritrasplante están a menudo relacionados con la instrumentalización de la vía urinaria, incluyendo el uso de endoprótesis ureterales y una prolongada cateterización de la vía urinaria.

En la población general, el riesgo de infección urinaria aumenta aproximadamente 5% con cada día de permanencia de una sonda urinaria y esto no es diferente en la

población trasplantada. Por tal razón, la pronta remoción de los catéteres urinarios, usualmente al quinto día después de la cirugía es muy importante. (1,6)

En empleo de endoprótesis o férulas ureterales, insertadas al momento del trasplante para prevenir fugas o estenosis en el sitio de la anastomosis vesicoureteral también se han asociado con un riesgo incrementado de IVU (1, 2,6)

En un estudio previamente realizado en nuestra institución, los factores de riesgo asociados con el desarrollo de IVU fueron similares a los descritos por otros: edad, sexo femenino, alteraciones genitourinarias, días de cateterización de la vía urinaria, historia de infección urinaria en el mes previo al trasplante. Después del análisis multivariado, los factores de riesgo que se mantuvieron de manera independiente fueron sexo femenino, días de cateterización de la vejiga, alteraciones anatómicas genitourinarias e infección urinaria un mes previo al trasplante. (4)

Factores del Injerto

De interés son algunos estudios que muestran que los receptores de riñones procedentes de donador cadavérico tienen un riesgo más alto de IVU comparado con los receptores de donador vivo. (1,3)

En la Tabla 1 se esquematizan los factores de riesgo mencionados.

TABLA III-1

FACTORES DE RIESGO QUE PREDISPONEN A

INFECCION URINARIA EN RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL

PRETRASPLANTE	PERITRASPLANTE	POSTRASPLANTE
Sexo Femenino	Donador cadavérico	Excesiva Inmunosupresión
Edad	Infección de órgano donado	Infección de Riñones Nativos
Diabetes Mellitus	Uso de catéter endoureteral tipo doble J	Instrumentación vía urinaria
Glomerulopatias	Cateterización urinaria	Disfunción injerto y rechazo
Anomalías de la Vía Urinaria		

Gérmenes causales de Infección Urinaria

El paciente receptor de trasplante renal puede presentar IVU causada por bacterias, hongos, virus, parásitos o Mycoplasma.

La frecuencia de los patógenos que causan infección urinaria en el paciente trasplantado es similar al de la población general, siendo las infecciones por bacterias gram negativas las responsables de más del 70% de los episodios de IVU. Enterococo sp, *Escherichia coli* y *Enterobacter cloacae* son los organismos entéricos que más frecuentemente causan IVU en el paciente receptor de trasplante renal. (1, 2, 6,7)

Otros patógenos aislados con cierta frecuencia son staphylococci y *Pseudomonas*. Otros menos frecuentes tales como *Salmonella*, *Candida*, o *Corynebacterium urealyticum*, ofrecen problemas de manejo específicos. Es importante recordar la posibilidad de infección por patógenos inusuales tales como *Mycoplasma hominis*, *Mycobacterium tuberculosis*, Virus BK y JC virus. (2, 7,8)

En nuestra institución, el germen causal más frecuentemente aislado es la *Escherichia coli*, representando el 73% de todos los casos de IVU durante el primer año postrasplante renal durante el período 2003 a 2007 (4)

Los reportes sobre la prevalencia de cepas de Enterobacterias beta lactamasa espectro extendido positiva (BLEE) es variable. En el estudio reportado por Kawecky sobre IVU en el primer mes postrasplante un 52.5% de las Enterobacterias eran BLEE positivo. (9)

Las bacterias que presentan resistencia a la terapia antimicrobiana habitual son un problema importante en el manejo de los pacientes receptores de trasplante renal. Tanto los microorganismos como las cepas que causan IVU varían entre los diferentes centros, dependiendo de los protocolos de inmunosupresión local y de los protocolos específicos de empleo de antimicrobianos. (1)

Presentación Clínica y Diagnóstico

La IVU sintomática postrasplante puede presentarse como cistitis aguda, pielonefritis del injerto o pielonefritis de los riñones nativos. Los hallazgos típicos se presentan en la Tabla 2.

TABLA III - 2

SINTOMAS DE INFECCION URINARIA POSTRASPLANTE
<i>SINTOMAS DE CISTITIS</i>
Urgencia
Frecuencia urinaria aumentada
disuria
hematuria
Dolor suprapúbico
<i>SINTOMAS DE PIELONEFRITIS</i>
Fiebre y escalofríos
hematuria

Dolor lumbar

Dolor en el sitio del injerto

La cistitis aguda no complicada representa el 77% de las IVUs en pacientes trasplantados y las pielonefritis representan un 19%. (1)

El diagnóstico de IVU sintomática debe confirmarse con el aislamiento de la bacteria ($\geq 10^5$ UFC) en una muestra de orina adecuadamente colectada. (2)

Muchos pacientes pueden presentarse con bacteriuria asintomática. La terapia inmunosupresora puede enmascarar las manifestaciones clínicas y los signos de infección. (2,6) El dolor sobre el sitio del injerto puede estar ausente o ser de difícil localización debido a que el riñón trasplantado está denervado. En virtud de lo comentado previamente, el diagnóstico de IVU en el paciente trasplantado renal puede ser difícil de establecer, por lo que debe haber un alto índice de sospecha y confirmarse con el estudio bacteriológico de la orina y de la sangre; que deberá realizarse en forma sistemática y reiterada al menos en los 6 primeros meses postrasplante o sospecharse siempre que el paciente se presenta con fiebre o deterioro de la función renal sin una explicación clínica adicional aparente. (1, 2,6)

Las IVU se clasifican de acuerdo al tiempo de presentación en infecciones tempranas (durante los 4 a 6 primeros meses postrasplante) e infecciones tardías cuando se presentan después de este período. (1,6) Las IVU tempranas se han relacionado con episodios de bacteriemia y septicemia mientras que las infecciones urinarias tardías se han relacionado mayormente con un incremento en el riesgo de pérdida del injerto y aun con incremento en riesgo de muerte. (5 ,6)

Tratamiento

A pesar de la alta incidencia y el impacto de las IVU postrasplante, no existen guías específicas sobre el escrutinio y manejo de las mismas. (6) Las guías actuales simplemente recomiendan que los receptores de trasplante renal deben recibir profilaxis para infección urinaria con trimetoprim-sulfametoxazol y los pacientes con pielonefritis del injerto deben recibir antibióticos intravenosos intrahospitalarios. (2, 5,6)

Las guías para el tratamiento de IVU no complicada en pacientes inmunocompetentes hacen referencia a que los antibióticos con un umbral de resistencia mayor al 20% no deben ser utilizados como tratamiento inicial empírico. Esta es una recomendación basada en opinión de expertos derivada de estudios clínicos, estudios in vitro y de modelos matemáticos. (10)

La IVU bacteriana postrasplante debe manejarse inicialmente con la administración de esquemas empíricos de antibióticos que cubran bacterias gram negativas y gram positivas, y posteriormente se continuará el tratamiento en forma más específica con el antibiótico apropiado, dependiendo del germen aislado y su sensibilidad. Las infecciones del tracto urinario bajo sin signos de sepsis pueden ser tratadas ambulatoriamente, mientras que los paciente que presenten pielonefritis deben ser hospitalizados y recibir tratamiento antimicrobiano intravenoso. (1)

La IVU temprana que ocurre en los primeros 4 a 6 meses postrasplante, habitualmente debe tratarse por 10 a 14 días. Si el paciente cuenta con una prótesis o férula endoureteral esta debe ser removida y enviada a cultivo. (1)

Las IVU tardías no complicadas (después de los 6 meses postrasplante) pueden ser tratadas por 5 -7 días. (1) La pielonefritis en el paciente trasplantado puede ocasionar sepsis que pone en peligro la vida del paciente. El estudio de estos pacientes debe incluir además del examen de orina y cultivos, estudios de imagen del riñón trasplantado. (1)

En pacientes que presentan IVU recurrentes o recaídas frecuentes debe realizarse una investigación exhaustiva de posibles causas, descartando anomalías anatómicas de la vía urinaria o complicaciones postquirúrgicas. (2,6)

La prevalencia de bacterias patógenas de las vías urinarias y resistentes a múltiples antimicrobianos ha ido en aumento; por lo que el manejo de las mismas debe ser guiado por los patrones de resistencia y sensibilidad específica identificada en el centro, en la región o incluso en el país. (2)

Bacteriuria asintomática

A la fecha, no existen guías definitivas para el manejo de la bacteriuria asintomática en el paciente receptor de trasplante renal, sin embargo se ha observado que dichas bacteriurias pueden afectar la función renal y condicionar elevación de la creatinina sérica. El daño al injerto en las bacteriurias asintomáticas se ha asociado a características de las moléculas de adhesión, fimbriae y serotipo O de las cepas de *E. coli*. (1,6)

En el estudio de Fiorante et al. , 189 pacientes receptores de trasplante renal fueron incluidos y seguidos durante 36 meses. Encontraron 298 episodios de bacteriuria asintomática en 96 receptores (50.7%); un episodio en 36 pacientes, de dos a cinco

episodios en 45 pacientes y ≥ 5 episodios en 15 pacientes. Noventa y tres pacientes no experimentaron ningún episodio de bacteriuria asintomática en un seguimiento de 36 meses. En este estudio no encontraron diferencias entre el grupo que presentó IVU asintomáticas comparado con el grupo que no las presentó en cuanto a la función renal, pero si encontraron múltiples episodios de bacteriuria asintomática como factor de riesgo independiente para rechazo.(11) *Escherichia coli* fue el germen más frecuentemente aislado (58.3% de los episodios) seguido de *Enterococcus faecalis* (11.8%), *Klebsiella pneumoniae* (9.3%) y *Streptococcus agalactiae* (5.2%). En 152 de los 298 episodios de bacteriuria asintomática (51%), la bacteria aislada fue resistente a TMP-SMX. En este estudio no se realizó una comparación entre pacientes con bacteriuria asintomática tratada y no tratada ya que el protocolo de su institución determina el escrutinio sistemático de IVU. (11)

Antibióticos profilácticos

La profilaxia antibiótica en el perioperatorio de la cirugía de trasplante renal ha sido recomendada ampliamente; dosis única de cefalosporinas de segunda o tercera generación antes de la inducción de la anestesia parece proveer protección tanto para IVU como para infección de herida quirúrgica. (1) En nuestra institución, de acuerdo al protocolo de trasplante renal, los pacientes reciben una única dosis de cefalosporina de primera generación previo a iniciar la cirugía. (12)

En cuanto a la profilaxis para IVU en el período postrasplante, estudios publicados desde los años 80 han demostrado que la TMP-SMX reduce el riesgo de IVU y no resulta en significativa colonización por bacilos gram-negativos resistentes a este (13), por lo que se ha recomendado su uso durante un periodo de tiempo que va de 6

meses a 1 año postrasplante. (1, 2, 5, 14,15) Las guías KDIGO recomiendan el uso de TMP-SMX una vez al día en los 6 primeros meses postrasplante, sin especificar la dosis.

(5) Es importante mencionar que la administración de TMP-SMX en el período postrasplante también ha sido empleada como profilaxis para la aparición de infecciones por *Pneumocystis jirovecii*, que si bien son poco frecuentes, cuando se presentan son de gravedad extrema y pueden poner en peligro la vida del paciente.

En tanto las bacterias patógenas para las vías urinarias se han hecho más resistentes a TMP-SMX, la profilaxis con este antibiótico puede ser menos efectiva en receptores de trasplante. (1) Al decidir utilizar una terapia profiláctica, la eficacia a largo plazo y el riesgo de resistencia debe ser considerado. (1) Una gran proporción (63-100%) de las *E. coli* aisladas de pacientes receptores de trasplante renal han mostrado resistencia a TMP-SMX. (1, 3, 11,16)

Aunque la profilaxis antibiótica continua siendo el estándar de tratamiento en la mayoría de programas de trasplante renal, no existen guías recientes acerca de la droga optima, su dosis y duración ideales. (2,15) En cuanto a la dosis óptima de TMP-SMX se ha comparado la eficacia durante el primer mes postrasplante de dosis bajas (80/400), con dosis moderada (160/800) y dosis alta (320/1600), encontrando que la incidencia de IVU fue menor en el grupo que recibió dosis altas de TMP-SMX (25%) comparado con los pacientes que recibieron dosis baja o moderada, que fue de 49.2% (P <0.05). (16)

El uso de quinolonas como ciprofloxacina y ofloxacina también es efectivo para la prevención de IVU después del trasplante renal, sin embargo los pacientes tratados con este régimen no tendrían cobertura profiláctica para el desarrollo de neumonía

por *Pneumocystis jirovecii*, por lo que el uso de TMP-SMX continúa siendo preferido sobre ciprofloxacina al menos durante los seis primeros meses postrasplante. (6, 13, 16,17)

En un metaanálisis realizado donde se incluyeron estudios controlados, aleatorizados, se comparó la profilaxis con antibióticos vrs. placebo. Todos los pacientes recibieron profilaxis al menos un mes durante los 6 primeros meses postrasplante. El desenlace primario era la pérdida del injerto. La profilaxis disminuyó el riesgo de desarrollar sepsis y bacteriemia en un 87% y el riesgo para desarrollar bacteriuria sintomática o asintomática en 60%. No se encontró reducción significativa en causas de mortalidad y tasa de eventos adversos. (16)

De acuerdo al Protocolo de Trasplante Renal del Instituto, todos los pacientes trasplantados en nuestra institución deben recibir tratamiento profiláctico para IVU siendo este el TMP-SMX, el cual se prescribe en dosis de 160/800mg día, 3 veces por semana, iniciando su administración entre el tercer y quinto día postrasplante y se mantiene en los tres primeros meses después de la cirugía (12)

Sobrevida del Injerto después de IVU

Las infecciones del tracto urinario después de trasplante renal tienen importantes implicaciones ya que pueden asociarse a bacteriemia y requerir hospitalización. La naturaleza recurrente de este problema requiere el uso de múltiples cursos de antibioticoterapia, que no solo son costosos sino pueden resultar en resistencia bacteriana y en algunos casos contribuyen a la presencia de niveles séricos erráticos de inmunosupresores. Las infecciones repetidas también pueden llevar a inflamación del injerto y fibrosis. (2,15)

Los reportes sobre la influencia de las infecciones urinarias sobre la función a largo plazo del injerto renal son inconsistentes y hay resultados contradictorios. Pellé et al demostraron que la pielonefritis aguda fue un factor de riesgo independiente para el deterioro de la función del injerto renal en 172 receptores; sin embargo no todos los estudios encuentran esta relación. (4,18) En el estudio realizado en nuestro centro no se encontró que las IVU en el primer año postrasplante tuvieran efectos deletéreos sobre la función del injerto (4).

Un análisis del Sistema de Datos Renales de los EEUU (USRDS), revela que las IVU que se presentan después de los 6 meses postrasplante si se asocian con pobre sobrevida del injerto e incremento de la mortalidad. (19)

IV PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las IVU son las infecciones bacterianas que más frecuentemente se presentan en el paciente receptor de trasplante renal, representando entre un 44 a un 47% de las complicaciones infecciosas en esta población. Los primeros 6 meses postrasplante renal constituyen el período de mayor vulnerabilidad y mayor incidencia de dichas infecciones. Durante este período las IVU se asocian con frecuencia a bacteriemia y a episodios de septicemia.

El tratamiento profiláctico para IVU ha demostrado disminuir su incidencia y complicaciones. En nuestra institución se utiliza TMP-SMX como tratamiento profiláctico para IVU en los tres primeros meses postrasplante, por lo que es importante conocer la sensibilidad antimicrobiana de los agentes patogénicos de vías urinarias más frecuentemente aislados y causales de IVU. De igual forma es importante conocer el impacto de las IVU tempranas en la sobrevida del injerto.

Se sabe que la prevalencia de resistencia antimicrobiana de los patógenos de la vía urinaria se ha ido incrementando resultando en la emergencia de cepas resistentes a múltiples antibióticos y por lo tanto existe hoy en día una mayor incidencia de falla terapéutica y reinfección. La prevalencia de la resistencia antimicrobiana varía considerablemente por centro de atención médica, región y país, por lo tanto se

recomienda el conocimiento local de la susceptibilidad antimicrobiana de los agentes bacterianos responsables de las IVU para optimizar el tratamiento empírico.

Uno de los cuestionamientos que nos hacemos es si es adecuado continuar utilizando TMP-SMX como tratamiento profiláctico para IVU cuando se conocen múltiples reportes de resistencia de *E. coli* a este antibiótico y que puede alcanzar hasta un 50% en pacientes receptores de trasplante renal. A la fecha este parámetro no ha sido evaluado en nuestra institución. Conocer la frecuencia de IVU en la población estudiada y el espectro de resistencia antimicrobiana de los principales agentes causales de IVU en el paciente postrasplantado es uno de los objetivos de este trabajo.

V JUSTIFICACION

Los episodios de rechazo y las infecciones son unos de los mayores determinantes de la sobrevida a largo plazo del paciente y del injerto después de un trasplante renal.

De todos los procesos infecciosos a los que están expuestos los pacientes postrasplantados, las IVU son el problema observado más frecuentemente por lo que requieren una valoración sistemática y constante. Las IVU son causa frecuente de sepsis, bacteriemia y en algunos estudios se ha documentado relación con episodios de rechazo y deterioro de la función renal a largo plazo, aunque a este respecto los estudios son inconsistentes.

Las recomendaciones actuales sugieren que las IVU en los pacientes postrasplantados deben ser tratadas en medio intrahospitalario lo que implica aumento en los costos de tratamiento de estos pacientes, requiriendo uso de antibióticos de amplio espectro por vía endovenosa y aumento en días de estancia hospitalaria.

La *Escherichia coli* es el agente etiológico más frecuentemente aislado y la emergencia de cepas resistentes a múltiples antibióticos hace indispensable su escrutinio microbiológico. Está claro que los organismos y las cepas que causan IVU en los pacientes postrasplantados varían a través del tiempo y entre los diferentes centros,

obedeciendo a patrones de sensibilidad locales, también influidos por los protocolos de inmunosupresión y los protocolos para uso de antimicrobianos.

Es por tal razón que el estudio del comportamiento bacteriológico de las IVU en los pacientes receptores de trasplante renal es fundamental para optimizar el manejo de los mismos.

VI HIPOTESIS:

- La frecuencia de IVU en el período estudiado será mayor que la informada previamente en nuestro Instituto.
- La resistencia antimicrobiana a antibióticos orales y en particular al TMP-SMZ de los agentes patógenos de vías urinarias será mayor al 50% de los aislamientos.

VII OBJETIVOS

GENERAL

Conocer la prevalencia de las IVU en el período postrasplante temprano y el patrón de resistencia antimicrobiana.

ESPECIFICOS

1. Conocer el período en que más frecuentemente se presentan las IVU en los 6 primeros meses postrasplante.
2. Conocer la sensibilidad antimicrobiana de los gérmenes que causan infección del tracto urinario.

Objetivos secundarios

1. Conocer los factores de riesgo para desarrollar IVU en los 6 primeros meses postrasplante.
2. Establecer si existe relación entre IVU y rechazo del injerto en los 6 primeros meses postrasplante.
3. Conocer el impacto de las IVU en relación a la sobrevida del paciente y del injerto renal.

VIII MATERIAL Y METODOS

a. **Diseño del estudio**

Estudio retrospectivo, observacional.

b. **Universo del Estudio**

Pacientes adultos receptores de trasplante renal con seguimiento en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

c. **Tamaño de la muestra**

143 pacientes receptores de trasplante renal, que constituye el total de pacientes trasplantados en el periodo de estudio.

d. **Lugar**

Se realizó en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

e. **Período de estudio**

Enero de 2008 a diciembre de 2010

f. **Criterios de Inclusión**

- Pacientes receptores de trasplante renal de ambos géneros, de 18 a 75 años de edad.

- Pacientes receptores de trasplante renal tanto de donador vivo como de donador cadáver.
- Cuyo trasplante se haya realizado dentro del Instituto.

g. **Criterios de exclusión**

- Ninguno

h. **Descripción Operacional de las Variables**

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION
Infección de Vía Urinaria (IVU).	Aislamiento de cepas bacterianas en recuento cuantitativo en orina $\geq 10^5$ UFC por ml. en presencia o ausencia de síntomas de infección urinaria.	Nominal	Positivo Negativo
Infección Urinaria Temprana del 1 al 10 día postrasplante	Primera infección de vía urinaria que se presenta en los primeros diez días postrasplante	Nominal	Positivo Negativo
Infección Urinaria Temprana del 11 al 90 día postrasplante	Primera infección de la vía urinaria que se presenta del día 11 al 90 postrasplante	Nominal	Positivo Negativo
Infección Urinaria Temprana del 91 al 180 días postrasplante	Primera Infección de la vía urinaria que se presenta del día 91 al 180 postrasplante	Nominal	Positivo Negativo
creatinina	Producto de desecho del metabolismo normal de los músculos, producida por el cuerpo en una tasa constante. Normalmente filtrada por los riñones y excretada en la orina.	Cuantitativa continua	mg/dl

Número de Trasplantes	Antecedente de Trasplante renal previo	Cuantitativa discreta	Número de trasplantes
Haplotipos compartidos	<p>Cada progenitor provee un haplotipo (set de genes de MHC a su descendencia): usualmente estos se heredan intactos de cada progenitor.</p> <p>Si el donador del injerto renal es el padre o la madre, compartirá con el receptor 1 haplotipo.</p> <p>Si el donador del injerto renal es un hermano, puede compartir 0,1 ó 2 haplotipos.</p> <p>Si el donador es familiar en segundo grado pueden compartir con el receptor 0 ó 1 haplotipo.</p> <p>Si el donador es no relacionado, o es donador cadavérico no comparten ningún haplotipo.</p>	Nominal	<p>0 Haplotipos</p> <p>1 Haplotipo</p> <p>2 Haplotipos</p>
Esquema Inmunosupresión de Inducción	Fármacos que produce la inmunosupresión del sistema inmunológico. Utilizado en el período perioperatorio para minimizar el rechazo de órganos trasplantados.	Nominal	<p>Timoglobulina</p> <p>Baciliximab</p> <p>Daclizumab</p>
Esquema Inmunosupresión de Mantenimiento	Fármacos que produce la inmunosupresión del sistema inmunológico. Utilizado como mantenimiento para minimizar el rechazo de órganos trasplantados	Nominal	<p>Tacrolimus-Mofetilmicofenolato-Prednisona.</p> <p>Tacrolimus-Azatioprina-Prednisona</p> <p>Ciclosporina-Mofetilmicofenolato-Prednisona.</p> <p>Ciclosporina-Azatioprina-prednisona.</p>
Profilaxia Antibiótica para IVU	Se refiere al uso de agentes antimicrobianos que previenen el desarrollo de una infección urinaria	Nominal	<p>Trimetoprim-Sulfametoxazol 160/800 mg 3 veces por semana</p> <p>Dapsona</p> <p>ninguno</p>
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo	Cuantitativa discreta	años

Sexo	Diferencia de entidad definida por los órganos reproductores	Nominal	Masculino Femenino
Tipo de trasplante	Injerto renal cuyo donador es una persona que dona 1 riñón funcional. El donante puede ser una persona viva o un donador cadavérico.	Nominal	Donador vivo Donador cadavérico
Panel Reactivo de Anticuerpos	Anticuerpos anti HLA detectados en el suero del receptor de injerto renal con la prueba de CDC y/o Citometría de flujo.	Cuantitativa discreta	Porcentaje para clase I Porcentaje para clase II
Tipo de Rechazo	El rechazo del injerto renal es un fenómeno complejo, caracterizado por un trastorno renal de índole funcional y estructural, que se presenta generalmente como la consecuencia de una respuesta inmune activa del receptor (R) del TR, en un tiempo no precisado, desde la primera semana del TR hasta después de varios años.	Nominal	Rechazo Hiperagudo Rechazo Celular Rechazo Humoral Cambios Limítrofes Rechazo crónico
Falla del injerto	Se define ya sea por la muerte del paciente o por la falla del injerto que hace que el paciente requiera regresar a tratamiento dialítico para su falla renal	Nominal	Paciente vivo con injerto funcional. Paciente vivo con falla del injerto. Paciente fallecido con injerto funcional. Paciente fallecido con falla del injerto.

i. **Procedimientos:**

Para la recolección de los datos de los pacientes estudiados durante este período se procedió a revisar la base de datos del Departamento de Trasplantes con el propósito

de obtener la lista de pacientes y su número de registro médico. Luego se revisaron los expedientes clínicos para obtener la información requerida. Los datos de las infecciones urinarias se obtuvieron del registro electrónico de microbiología del Instituto.

IX ANALISIS ESTADISTICO

Se utilizaron frecuencias y proporciones para las variables nominales. Las variables continuas fueron evaluadas con la prueba de Kolmogorov-Smirnof para conocer su distribución, aquellas con distribución normal se redactaron como media \pm desviación estándar, y aquellas con distribución anormal fueron presentadas como mediana y cuartiles 25 y 75. Para el análisis de factores de riesgo utilizamos Chi cuadrada para las variables categóricas y T de Student o U De Mann-Whitney según aplique para las variables numéricas continuas.

Para el análisis de sobrevida del injerto y del paciente, así como el análisis de tiempo libre de infección se utilizaron curvas de Kaplan-Meier y para comparar las curvas se utilizó el método de Log-rank. Se consideró significativa una P< de 0.05.

X RESULTADOS

Características generales de la población de estudio:

En el estudio se incluyeron 143 pacientes. Las características generales de la población se presentan en la tabla X-1. La media de edad para la población fue de 34.14 ± 13.12 años; con 65 pacientes (45.5%) del sexo femenino. En el 72.02% de ellos el injerto se obtuvo de un donador vivo.

Setenta y ocho de los pacientes (54.5%) no comparten ningún haplotipo, 55 pacientes comparten 1 haplotipo y 10 receptores comparten 2 haplotipos con su donador. El Panel Reactivo de Anticuerpos (PRA I y II) fue de 5.98 ± 13.92 y 3.93 ± 11.99 respectivamente. En el 93.7% de los casos este fue su primer trasplante renal. En cuanto al donador, el promedio de edad es de 35.99 ± 11.07 .

Etiología de la Enfermedad Renal Crónica:

En el 55.24% de los pacientes la etiología de la enfermedad renal que llevo al paciente a falla renal crónica y posteriormente a requerir un trasplante renal fue desconocida, ya que la mayoría de los pacientes fueron diagnosticados en la etapa terminal de su enfermedad. En segundo lugar están las glomerulonefritis de causa secundaria como son aquellas derivadas de la diabetes mellitus y del lupus eritematoso sistémico,

ambas entidades representando el 22.36% de todos los casos. En tercer lugar se encuentran las glomerulonefritis primarias de las cuales hubo 5 casos de glomeruloesclerosis focal y segmentaria, 3 de glomerulonefritis membranosa primaria, 1 glomerulonefritis membranoproliferativa y 1 glomerulonefritis fibrilar, 2 casos de nefropatía por IGA y 1 en la que el diagnóstico no fue definitivo y se clasificó como probable glomerulonefritis. La enfermedad renal poliquística autosómica dominante representó el 7.69%. Los resultados se muestran en la tabla X-2.

Tabla X- 1 Características Basales de la población

VARIABLE	Media ±DE	No (%)
Edad años receptor	34.14 ±13.12	
Sexo Femenino		65 (45.5)
Donador Fallecido		40 (27.97)
Donador Vivo		103 (72.02)
2 Haplotipos compartidos		10 (7.0)
1 Haplotipo compartido		55 (38.7)
0 Haplotipos compartidos		78 (54.5)
Edad años donador (media± DE)	35.9±11.07	
Primer Trasplante		134 (93.7)
Segundo Trasplante		9 (6.4)
PRA 1	5.98±13.92	
PRA 2	3.93±11.99	

DE: desviación estándar

Tabla X- 2 Etiología de la Enfermedad Renal Crónica

VARIABLE	No = 143	%
Etiología desconocida	79	55.24
Diabetes mellitus	16	11.18
Lupus eritematoso sistémico	16	11.18
Glomerulopatías primarias	13	9.09
Enfermedad renal poliquística Autosómica dominante	11	7.69
Otras	8	5.59

Tratamiento de inducción y de mantenimiento:

El tratamiento inmunosupresor, tanto de inducción como los esquemas de mantenimiento, son otra área importante que se debe conocer. Los resultados se muestran en la Tabla X-3. Ciento treinta y cuatro (93.7%) de los pacientes recibió algún tipo de inducción al momento del trasplante. El fármaco más utilizado fue el bloqueador del receptor de interleucina 2, Daclizumab. Diez pacientes no recibieron ningún tratamiento de inducción, nueve de los cuales eran pacientes que compartían 2 haplotipos con su donador.

En cuanto a los esquemas de inmunosupresión de mantenimiento, el más utilizado fue: *Tacrolimus – Micofenolato de Mofetilo (MMF) - Prednisona* (94.4%). Los otros esquemas se muestran en la tabla X-3. Dos pacientes que presentaron rechazo hiperagudo y agudo respectivamente, en quienes el injerto renal fue retirado, no recibieron tratamiento inmunosupresor de mantenimiento. En 118 pacientes (92.3%) no hubo ningún cambio en el esquema de inmunosupresión utilizado en los 6 primeros meses postrasplante.

Tabla X- 3 Tratamiento Inmunosupresor de Inducción y Mantenimiento

VARIABLE	N= 143	%
Sin inducción	9	6.29
Inducción		
• Daclizumab	70	48.95
• Basiliximab	35	24.47
• Timoglobulina	29	20.27
Esquemas de Mantenimiento		
• Tacrolimus/MMF/Prednisona	135	94.4
• Ciclosporina/MMF/Prednisona	3	2.09
• Tacrolimus/AZA/Prednisona	2	1.39
• Ciclosporina/AZA/Prednisona	1	0.69
• Ninguno	2	1.39

Profilaxis de Infección Urinaria:

De acuerdo al Protocolo de Trasplante Renal del Instituto, todos los pacientes deben recibir tratamiento profiláctico para IVU, siendo el TMP-SMX el antibiótico utilizado que además previene infecciones por *Pneumocystis jirovecii*, el cual se prescribe en dosis de 160/800mg día, 3 veces por semana, iniciando su administración entre el tercer y quinto día postrasplante y se mantiene en los tres primeros meses postrasplante. Todos los pacientes recibieron profilaxis con TMP-SMX, excepto en 1 caso que se utilizó Dapsona como esquema de segunda elección para profilaxis de *Pneumocystis jirovecii*, en virtud de que el paciente era alérgico a sulfas.

Prevalencia de IVU y tiempo de presentación:

Uno de los objetivos más importantes de este trabajo era establecer la prevalencia de IVU en los pacientes receptores de trasplante renal durante el período de tiempo estudiado. Encontramos 52 pacientes que presentaron IVU en los 6 primeros meses

postrasplante. Esto representa una prevalencia de 36.36%, siendo muy similar a la reportada en nuestra institución durante el periodo de 2002 a 2007 que fue de un 35.8% durante el primer año postrasplante.

El total de episodios de IVU fue de 84. Treinta y tres pacientes presentaron solo un episodio de infección urinaria (39.28%), diez presentaron 2 eventos de IVU, siete pacientes presentaron 3 episodios de IVU y dos pacientes presentaron 5.

Los datos sobre las infecciones urinarias se presentan en la tabla X-4

Tabla X- 4 IVU Temprana en Receptores de Trasplante Renal

VARIABLE	No.	PORCENTAJE
Pacientes sin IVU	91	63.64
Pacientes con IVU	52	36.36
Número de Episodios de IVU	84	
• 1 episodio de IVU	33	
• 2 episodios de IVU	10	
• 3 episodios de IVU	07	
• 5 episodios de IVU	02	
Período en el que se presentó la primera IVU		
	34	65.38
• Día 1 al 10	14	26.92
• Día 11 al 90	4	7.69
• Día 91 al 180		

Ya que nuestro estudio solo incluyó las IVU tempranas, decidimos hacer una subclasificación de esta con el fin de establecer relación con factores de riesgo, dividiéndola en: 0 a 10 días, 11 a 90 días y 91 a 180 días. Encontramos que la primera IVU se presentó en los primeros 10 días postrasplante en el 65.38% de los pacientes, en 14 pacientes la primera IVU se presentó entre los 11 y los 90 días postrasplante (26.92%) y en 4 pacientes esta se presentó del día 91 al 180. Los resultados se muestran en la grafica X-1.

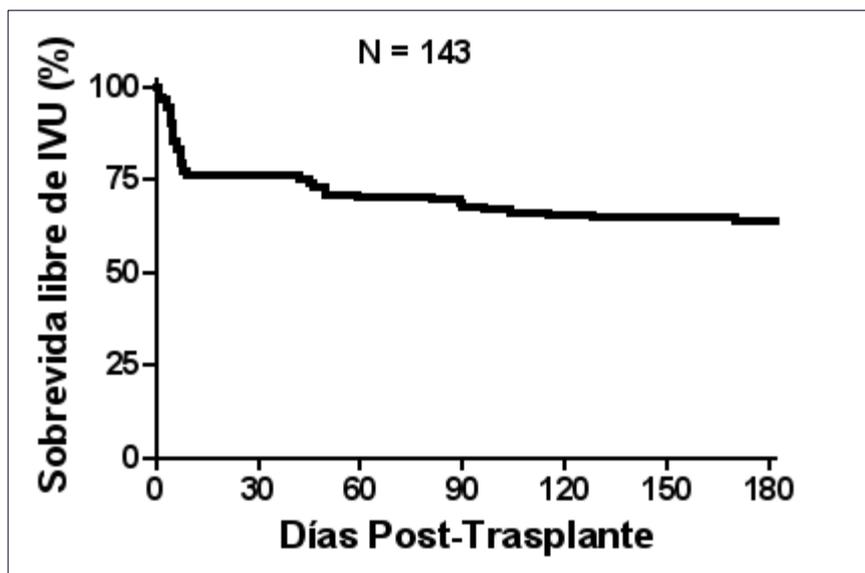
Gráfica X- 1 Período en que se presenta la primera IVU

En total 33 pacientes presentaron IVU diagnosticada durante el período de hospitalización posterior a la realización del trasplante renal.

Treinta y un pacientes requirieron hospitalización adicional para el manejo de la IVU, siendo el promedio de días de estancia intrahospitalaria de 8.5 ± 8.09 por paciente, siendo el mínimo 1 día y el máximo 35 días. Todos estos pacientes requirieron el uso de antibióticos intravenosos, siendo los más utilizados los carbapenémicos, piperacilina-tazobactam, cefalosporinas de tercera generación, amikacina y vancomicina.

A continuación presentamos una gráfica de Kaplan-Meier, donde se observa la probabilidad de permanecer libre de IVU durante los 6 primeros meses postrasplante.

Gráfica X- 2 Tiempo libre de infección urinaria postrasplante. Método de Kaplan-Meier.



Agentes patógenos que con más frecuencia causan IVU y sensibilidad antimicrobiana:

Al igual que el estudio previo realizado en nuestra institución y como se presenta en la mayoría de los centros que atienden pacientes con trasplante renal, *E. coli* es el germen más frecuentemente aislado representando el 67.85 %. En 27 casos con IVU por *E. coli* se documentaron 16 casos (59%) beta lactamasa espectro extendido (BLEE) negativo y 11 (41%) fueron BLEE positivo.

A diferencia de otros centros, donde *Enterococo fecalis* es el segundo germen causal en frecuencia, en nuestro estudio encontramos a *Klebsiella pneumoniae* y en tercer lugar *Proteus mirabilis*. Los agentes patógenos aislados se muestran en la tabla X-5.

Tabla X- 5 Uropatógenos causales de Infección Urinaria

VARIABLE	No.	PORCENTAJE
<i>Escherichia coli</i>	57	67.85
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10	11.90
<i>Proteus mirabilis</i>	5	5.95
<i>Enterococo faecium</i>	3	3.57
<i>Citrobacter freundii</i>	3	3.57
<i>Enterococo fecalis</i>	3	3.57
<i>Morganella morgagni</i>	2	2.38
<i>Acinetobacter baumani</i>	1	1.19
TOTAL	84	100

En cuanto a la sensibilidad a los antimicrobianos, que era otro de los objetivos de este estudio, encontramos altas tasas de resistencia a varios de los antimicrobianos de los estudios in vitro. Si consideramos como corte una resistencia mayor a 20% para no elegir a un antibiótico como tratamiento empírico de primera elección para tratamiento de IVU, como lo sugieren las guías para IVU no complicada, encontramos los siguientes valores de resistencia: TMP-SMX (85.18%), ampicilina (91%), ampicilina-sulbactam(62.5%), ciprofloxacina(43%), ofloxacina(23%), moxifloxacino(51%) ceftriaxona(35%), cefepime(33%), y ceftazidima(36%). Por el contrario, todos los carbapenémicos y amikacina tienen tasas de sensibilidad del 100% y piperacilina-tazobactam y Fosfomicina con tasas de sensibilidad de 76% y 94% respectivamente. Los resultados se muestran en la tabla X-6.

Tabla X-6 Sensibilidad a los diferentes antimicrobianos del total de cultivos (Todos los patógenos)

VARIABLE	SENSIBLE N (%)	RESISTENTE N (%)	INTERMEDIO N (%)	TOTAL
TMP-SMX	12 (14.81)	69 (85.18)		81
Ampicilina	5 (7.3)	62 (91.0)	1 (1.4)	68
Ampicilina Sulbactam	18 (32.14)	35 (62.5)	3 (5.35)	56

Cefepime	52 (67)	26 (33)		78
Ceftriaxona	48(64.86)	26 (35.13)		74
Ceftazidime	43 (63.23)	25 (36.76)		68
Ciprofloxacina	40 (51.28)	34 (43.5)	4 (5.12)	78
Ofloxacina	16(76)	5 (23)		21
Moxifloxacina	22(48)	23 (51)		45
Fosfomicina	16 (94.11)	0	1 (5.8)	17
Gentamicina	48 (64)	26 (35)		74
Amikacina	71(100)	0	0	71
Piperacilina- Tazobactam	55 (76.3)	12 (16.6)	5 (6.9)	72
Ertapenem	77	0	0	77
Imipenem	75	0	0	75
Meropenem	78	0	0	78

Aunque TMP-SMX no es utilizado como tratamiento empírico de elección en los pacientes receptores de trasplante renal, si es utilizado en nuestra institución como profiláctico durante los 3 primeros meses postrasplante; sin embargo encontramos que los tres agentes patógenos más frecuentemente aislados, tiene altos porcentaje de resistencia a este antibiótico (88% de *E. coli*, 70% de *klebsiella pneumoniae* y 100 % *Proteus mirabilis*). A este respecto no existen guías que indiquen si a pesar de estas altas tasas de resistencia, TMP-SMX debe seguir siendo utilizado como profiláctico o si debe considerarse implementar otro antimicrobiano con este fin. Los resultados de sensibilidad de *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus mirabilis* se muestran en las tablas X-7 al 9.

Tabla X-7 Sensibilidad de Escherichia Coli a los Antimicrobianos

ANTIBIOTICO	SENSIBLE N (%)	RESISTENTE N (%)	INTERMEDIO N (%)	TOTAL
TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOLE	6(11.5)	46(88.4)	0	52
AMPICILINA	1(2.4)	40(97.5)	0	41
AMPICILINA-	10(25.6)	26(66.66)	3(7.69)	39

SULBACTAM				
CEFEPIME	38(73)	14(26)	0	52
CEFTAZIDIME	30(68)	14(32)	0	44
CEFTRIAXONA	36(70.5)	15(29.4)	0	51
GENTAMICINA	30(65.2)	16(34.7)	0	46
AMIKACINA	48(100)	0	0	48
CIPROFLOXACINA	24(51)	23(48)	0	47
FOSFOMICINA	11(91.6)	0	1(8.33)	12
PIPERACILINA-TAZOBACTAM	32(69)	9(19.5)	5(10.86)	46
IMIPENEM	52(100)	0	0	52
MEROPENEM	52(100)	0	0	52
ERTAPENEM	52(100)	0	0	52

Tabla X-8 Sensibilidad de *Klebsiella pneumoniae* a los Antimicrobianos

ANTIBIOTICO	SENSIBLE N (%)	RESISTENTE N (%)	INTERMEDIO N (%)	TOTAL
TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOLE	3(30)	7(70)	0	10
AMPICILINA	2(25)	5(62.5)	1(12.5)	8
AMPICILINA-SULBACTAM	4(80)	1(20)	0	5
CEFEPIME	7(70)	3(30)	0	10
CEFTAZIDIME	6(66.6)	3(33.3)	0	9
CEFTRIAXONA	7(70)	3(30)	0	10
GENTAMICINA	8(88.8)	1(11.11)	0	9
AMIKACINA	8(100)	0	0	8
CIPROFLOXACINA	8(80)	2(20)	0	10
FOSFOMICINA	4(100)	0	0	4
PIPERACILINA-TAZOBACTAM	7(70)	3(30)	0	10
IMIPENEM	10(100)	0	0	10
MEROPENEM	10(100)	0	0	10
ERTAPENEM	10(100)	0	0	10

Tabla X-9 Sensibilidad de *Proteus mirabilis* a los Antimicrobianos

ANTIBIOTICO	SENSIBLE N (%)	RESISTENTE N (%)	INTERMEDIO N (%)	TOTAL
TRIMETOPRIM- SULFAMETOXAZOLE	0	5(100)	0	5
AMPICILINA	2(40)	3(60)	0	5
CEFEPIME	2(40)	3(60)	0	5
CEFTAZIDIME	2(50)	2(50)	0	4
CEFTRIAXONA	2(50)	2(50)	0	4
GENTAMICINA	5(100)	0	0	5
AMIKACINA	5(100)	0	0	5
CIPROFLOXACINA	2(50)	0	2(50)	4
PIPERACILINA- TAZOBACTAM	5(100)	0	0	5
IMIPENEM	5(100)	0	0	5
MEROPENEM	5(100)	0	0	5
ERTAPENEM	5(100)	0	0	5

Grafica X-3 Resistencia a Trimetoprim-Sulfametoxazol de las bacterias aisladas

Factores de Riesgo asociados a IVU:

Como se mencionó en el marco teórico los factores de riesgo para IVU son muchos. Algunos de ellos son intrínsecos al paciente como el sexo femenino y el antecedente de anomalías anatómicas de la vía urinaria, antecedentes de diabetes mellitus y algunos dependen del tipo y dosis de inmunosupresión recibida, así como también la instrumentalización de la vía urinaria.

En nuestra institución a todos los pacientes receptores de trasplante renal se les coloca sonda Foley durante el acto quirúrgico y esta permanece durante 3 a 5 días. El catéter doble J no se le coloca a todos los pacientes y en este período de tiempo estudiado se le colocó en el 93.23% de los pacientes.

Como se puede observar en la tabla X-10, los factores de riesgo asociados a mayor frecuencia de IVU fueron receptor femenino ($p < 0.001$), uso timoglobulina como terapia de inducción ($p=0.003$) y uso de Daclizumab como inducción ($p=0.006$); además, el tener un donador femenino mostró tendencia ($p=0.088$). La relación de rechazo agudo e infección urinaria no fue significativa ($p=0.55$). Tampoco encontramos relación con el hecho de que se tratara de donante cadavérico.

Tabla X-10 Análisis Univariado de Factores de riesgo relacionados a Infección Urinaria

VARIABLE	SIN INFECCION URINARIA N = 91 (%)	CON INFECCION URINARIA N = 52 (%)	p
Género femenino receptor	25 (27.2)	40 (78.4)	<0.001
Género femenino donador	37(51.4)	13(33.3)	0.088
Donador cadavérico	21 (23.1)	19(36.5)	0.126
Haplotipos			0.481
0 HLA	49(54.4)	28(53.8)	
1 HLA	33 (36.7)	22 (42.3)	
2 HLA	8 (8.9)	2 (3.8)	
Etiología de la insuficiencia renal			
Desconocida	53(58.2)	26(50)	0.436
Diabetes mellitus	8(8.8)	8 (15.4)	0.354
Lupus eritematoso sistémico	7(7.7)	9 (17.3)	0.139
Glomerulopatías primarias	11 (12.1)	2 (3.8)	0.178
Enfermedad Renal Poliquistica	8 (8.8)	3(5.8)	0.744
Otras	4 (4.4)	4 (7.7)	0.655
Terapia de Inducción			
Uso Timoglobulina	11 (12.1)	18(34.6)	0.003
Uso Daclizumab	53 (58.2)	17 (32.7)	0.006
Uso Basiliximab	20(22)	15 (28.8)	0.474
Sin inducción	7 (7.7)	2 (3.8)	0.580
Uso catéter JJ postrasplante	77 (89.5)	47 (92.2)	0.471
Permanencia catéter JJ >45días	31(25.2)	20 (38.5)	0.114
IVU relacionada a retiro catéter JJ	2 (2.3)	6 (12.0)	0.051
Intervenciones urológicas	3 (3.4)	4 (7.8)	0.423
Rechazo agudo	17 (19.5)	7 (14.0)	0.557

Dado que varios factores tienen interacción entre sí, decidimos hacer análisis multivariado con regresión lineal, donde para las variables categóricas con algún dato faltante se generó otra categoría denominada “dato no disponible” y con ello poder analizar los 143 RTR. Dicho análisis multivariado mostró como únicos factores independientes al género femenino y al uso de timoglobulina como terapia de inducción. De manera interesante, la diabetes mellitus como causa de ERCT y las intervenciones urológicas mostraron tendencia, seguramente no alcanzaron

significancia estadística por el número pequeño de casos con esos factores de riesgo.

Estos resultados se muestran en la Tabla X-11

Tabla X-11. Análisis Multivariado de Factores de riesgo relacionados a Infección Urinaria

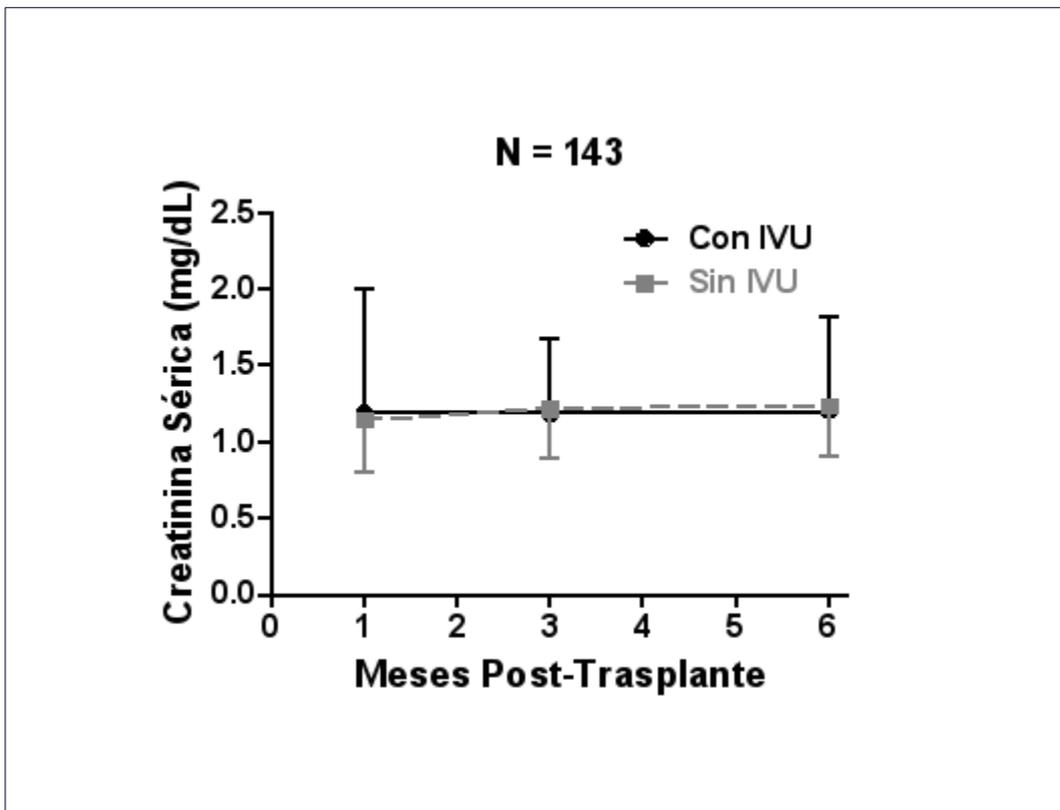
Factores Riesgo	SIN IVU n= 91 (%)	CON IVU n =52 (%)	RM (IC 95%)	P
Sexo Femenino	25(27.2)	40 (78.4)	10.7 (4.5-25.9)	<0.001
Inducción con Timoglobulina	11(12.1)	18(34.6)	4.2 (1.5-11.8)	0.006
Diabetes Mellitus	8 (8.8)	8 (15.4)	3.3 (0.96-11.8)	0.058
Intervenciones Urológicas	3 (3.3)	4 (7.7)	5.1 (0.77-34.1)	0.092

IVU= Infección de vías urinarias. RM=Razón de momios. IC=Intervalo de confianza.

Sobrevida y Función del Injerto

Se revisaron los valores de creatinina urinaria al mes, a los tres meses y a los seis meses postrasplante, comparando el grupo de pacientes con IVU con el grupo de pacientes sin IVU. Como puede observarse dichos valores se mantuvieron estables durante los 6 primeros meses de seguimiento postrasplante y no existen diferencias en ambos grupos. Los resultados se muestran en la gráfica X-4

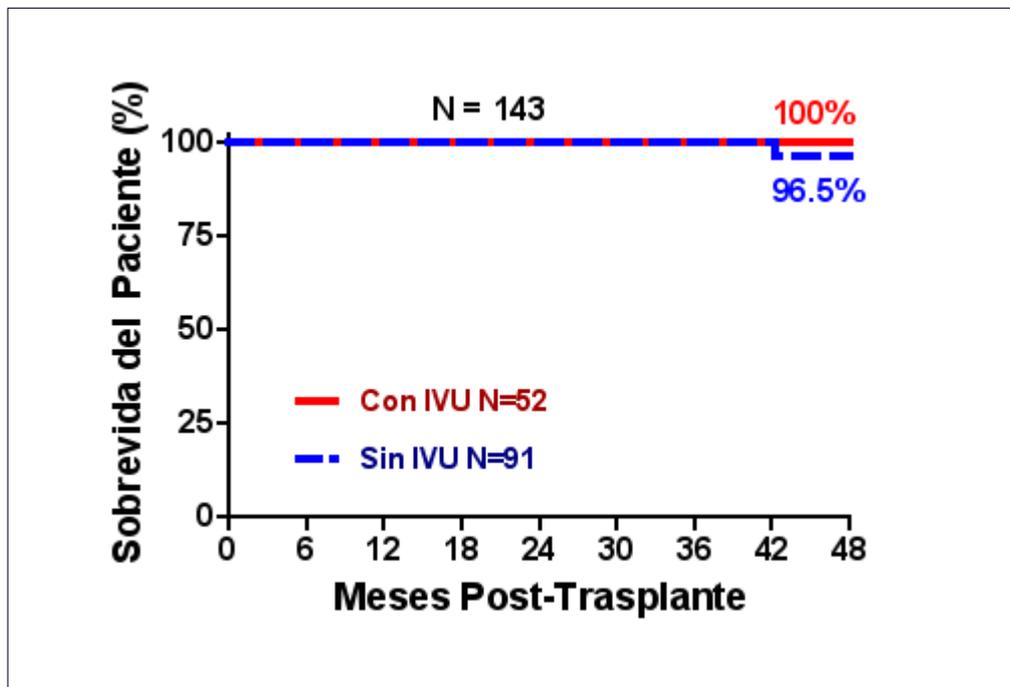
Grafica X-4 Creatinina media y DE de los pacientes en 6 meses de seguimiento



Finalmente se analizó la sobrevida y función del injerto comparando los grupos con IVU y sin IVU. No se encontró diferencias en la sobrevida de los pacientes ni en la

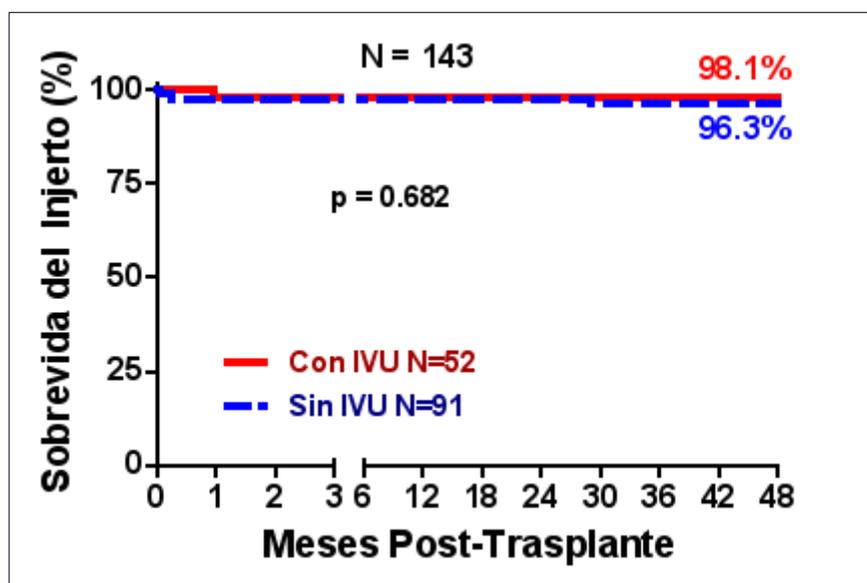
sobrevida del injerto comparando el grupo que presentó infección urinaria con el grupo que no tuvo IVU. Los resultados se muestran en los gráficos X-5 y X-6.

GráficaX-5 Sobrevida del paciente postrasplante comparando los pacientes con IVU y sin IVU



P= 0.538

Gráfica X-6 Sobrevida del injerto postrasplante comparando los pacientes con IVU y sin IVU



XI DISCUSION

Las IVU son la principal causa de infección en el paciente receptor de trasplante renal. Las que se presentan en el período postrasplante temprano que incluye los 4 a 6 primeros meses postrasplante se han relacionado a riesgo aumentado de bacteriemia y sepsis. Sabemos que la sensibilidad antimicrobiana de los agentes patógenos de vías urinarias varía de acuerdo a múltiples factores y su vigilancia es importante ya que existen variaciones en el tiempo y también en cada centro donde existen programas de trasplante renal.

El criterio para definir IVU puede estar basado en los hallazgos clínicos y confirmados por estudios microbiológicos o también puede estar basado exclusivamente en el recuento de bacterias en un urocultivo, lo que se conoce como bacteriuria asintomática. En el caso de los pacientes receptores de trasplante renal que se encuentran recibiendo tratamiento inmunosupresor, los síntomas de infección urinaria pueden estar enmascarados; por lo que en nuestra institución se utiliza el criterio de urocultivo positivo $\geq 100,000$ UFC por ml como criterio para definir IVU. Las IVU reportadas en este trabajo son infecciones urinarias sintomáticas y asintomáticas.

Durante el período de tiempo estudiado que incluyó los años 2008 al 2010 se revisaron los expedientes médicos de 143 pacientes receptores de trasplante renal, así como la base de datos de microbiología clínica (donde se registran todos los urocultivos); de estos 52 pacientes presentaron IVU con un total de 84 episodios. La prevalencia fue de un 36.36%, muy similar a la previamente reportada en nuestra institución. Las Enterobacterias que más frecuentemente causaron IVU fueron *E. coli*, *Klebsiella*

pneumoniae y *Proteus mirabilis* en orden descendente de frecuencia. Observamos que el 65.3% de las infecciones urinarias se presentaron durante los diez primeros días postrasplante. Esto parece ser multifactorial dado que es cuando se tienen las dosis de inmunosupresores más altas, el estado postoperatorio, la presencia de sonda urinaria, colocación de catéter ureteral JJ, así como el riesgo inherente a estar en un medio intrahospitalario, como lo vemos en el análisis de factores de riesgo.

En nuestra institución utilizamos TMP-SMX como antibiótico profiláctico para IVU. Se administra en dosis de 160/800 mgs tres veces por semana durante los tres primeros meses postrasplante, las guías KDIGO recomiendan el uso de este antimicrobiano, como tratamiento profiláctico para IVU en receptores de trasplante renal, diario durante los 6 primeros meses postrasplante, sin especificar dosis.

No existe ninguna guía que haga recomendaciones sobre cuando dejar de utilizar un antibiótico como profiláctico si su tasa de resistencia es muy alta. Nosotros encontramos que la cifra global de resistencia a TMP-SMX de todas las cepas aisladas es de 85.18%. Igualmente encontramos altas cifras de resistencia antimicrobiana mayor a 20% con ampicilina, ampicilina-sulbactam, ciprofloxacina, ofloxacina, moxifloxacina, ceftriaxona, ceftazidime, cefepime, y gentamicina; por lo que también debe cuestionarse si estos deben ser utilizados como tratamiento empírico inicial en las IVU de pacientes receptores de trasplante renal.

Por el contrario, se encontraron cifras de sensibilidad adecuadas con fosfomicina y piperacilina tazobactam, así como con todos los carbapenémicos y con amikacina.

Como se había mencionado, las infecciones urinarias representan costos adicionales en el manejo de los pacientes receptores de trasplante renal. Durante el período de tiempo estudiado encontramos que 31 pacientes requirieron hospitalización adicional

para el tratamiento de IVU, siendo el promedio $8.5 \pm 8-09$ días de estancia hospitalaria.

Con respecto a los factores de riesgo para IVU se realizó un análisis multivariado de todos los posibles factores de riesgo para desarrollar IVU. Se encontraron con significancia estadística: sexo femenino y uso de inmunosupresión con timoglobulina.

Todas las IVU relacionadas con retiro del catéter JJ fueron IVU sintomáticas.

Con respecto a la sobrevida del paciente y del injerto no se encontró diferencia entre la sobrevida de los pacientes que presentaron infección urinaria en relación a los que no presentaron IVU. Igualmente no se encontró relación entre IVU y la presencia de rechazo, esto seguramente porque en nuestro Instituto no reducimos la inmunosupresión a menos que el paciente presente choque séptico o infección grave que en ese momento ponga en riesgo la vida.

XII CONCLUSIONES

La prevalencia de IVU temprana en los pacientes receptores de trasplante renal estudiados durante los años 2008 a 2010 fue de un 36.36%, levemente mayor que la previamente reportada pero sin significancia estadística.

La mayoría de las IVU tempranas se presentan durante los 10 primeros días postrasplante.

Los factores de riesgo relacionados a IVU fueron sexo femenino y uso de timoglobulina como terapia de inducción.

Existen cifras muy altas de resistencia a los siguientes antimicrobianos: TMP-SMX, ampicilina, ampicilina-sulbactam, ciprofloxacina, ofloxacina, moxifloxacina, cefepime, ceftriaxona y ceftazidima. Principalmente preocupante es la cifra de resistencia a TMP-SMX que es de un 85%, ya que este es el antibiótico que se utiliza como profiláctico de IVU en los pacientes receptores de trasplante renal en nuestra institución, por lo que debe considerarse modificaciones a esta práctica.

De igual forma deben cambiarse las prácticas del uso de antibióticos empíricos de primera elección en este grupo de pacientes en nuestra institución.

No se encontró diferencia en la sobrevida de los pacientes ni del injerto comparando los pacientes que presentaron infección urinaria con los que no la presentaron. De igual forma no se encontró relación entre la presencia de infección urinaria y rechazo.

Las IVU tempranas conllevan aumento en los costos de manejo de los pacientes receptores de trasplante renal al requerir el uso de antibióticos de amplio espectro que deben ser administrados de forma intrahospitalaria y que en este estudio

encontramos representan en promedio 8 días más de tiempo de estancia hospitalaria para el manejo de las mismas.

XIII BIBLIOGRAFIA

1. Souza R, Olsburgh J. Urinary tract Infection in the renal transplant patient. *Nature Clinical Practice Nephrology* 2008; 4 (5): 252- 264.
2. Rice J, Safdar N, et al. Urinary tract Infection in solid organ transplant recipients. *American Journal of Transplantation* 2009; 9 (Suppl4): S267-S272.
3. Veroux M, Giuffrida G, et al. Infective complications in renal allograft recipients: Epidemiology and outcome. *Transplant Proceedings* 2008; 40:1873
4. Sorto R, Irizar G, et al. Risk factors for urinary tract infection during the first year after kidney transplantation. *Transplantation Proceedings* 2010, 42: 280-281.
5. KDIGO Clinical Practice Guideline for the care of Kidney Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation* 2009; Supp 3, Vol 9. S-59.
6. Lorenz E, Cosio F. The Impact of urinary tract infections in renal transplant recipients. *Kidney international* 2010; 78: 719-720.
7. Mercon M, Regua-Mangia A, et al. Urinary tract infections in renal transplant recipients: Virulence traits of uropathogenic *Escherichia coli*. *Transplantation Proceedings* 2010; 42: 483- 485.
8. Muñoz P. Management of Urinary Tract Infections and Lymphocele in Renal Transplant Recipients. *Clinical Infectious Diseases* 2001; 33 (Suppl 1) S53-S57.

9. Kawecki D, Kwiatkowski A, et al. Urinary Tract Infections in the early posttransplant period after kidney transplantation: Etiologic Agents and their susceptibility. *Transplantation Proceedings* 2011, 43:2991-2993.
10. Gupta K, et al. International Clinical Practice Guidelines for the treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in women: A 2010 Update by the Infectious Disease Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Disease. *Clinical Practice Guidelines CID* 2011;52 March
11. Fiorante S, Lopez F, et al. Systematic Screening and treatment of asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients. *Kidney international* 2010; 78: 774-781
12. Protocolo de Trasplante Renal del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Departamento de Trasplantes. 2011; Pp.56, 62-40,75.
13. Green H, Rahaminov R, et al. Antibiotic prophylaxis for urinary tract infections in renal transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Transplant Infectious Disease* 2011; 13: 441-447.
14. Golebiewska J, Debska A, et al. Urinary Tract Infections in Renal Transplant Recipients. *Transplantation Proceedings* 2011, 43: 2985-2990.
15. Tolkoff. Rubin N, Cosimi B, et al. A controlled Study of Trimethoprim – Sulfametoxazole Prophylaxis of Urinary Tract infection in Renal transplant Recipients. *Reviews of Infection Disease* 1982; Vol 4 (2): 614-618.
16. Khosroshahi H, Mogaddam A, et al. Efficacy of High- Dose Trimethoprim-Sulfamethoxazol Prophylaxis on early Urinary Tract Infection after Renal. *Transplantation Proceedings* 2006; 38: 2062-2064.

17. Rafat C, Vimont S, et al. Ofloxacin: new applications for the prevention of urinary tract infections in renal graft recipients. *Transplant Infectious Disease* 2011; 13: 344-352.
18. Pellé G, Vimont S, et al. acute pyelonephritis represent a risk factor impairing long term kidney graft function. *Am J Transplantation* 2007;7:899
19. Abbott KC, Swanson SJ, et al. Late urinary tract infection after renal transplantation in the United States. *Am J Kidney Disease* 2004; 44:352-362
20. Kamath N, John G, et al. Acute graft pielonefritis following renal transplantation. *Transplant Infection Disease* 2006; 8: 140-147.
21. Mercon M, Regua-Mangia A, et al. Urinary tract infections in renal transplant recipients: Virulence traits of uropathogenic Escherichia coli. *Transplantation Proceedings* 2010; 42: 483- 485.
22. Danovitch G. Handbook of kidney transplantation. Fourth edition. 1-22, 23-40, 44-55.