



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

SECRETARÍA DE SALUD DE MICHOACÁN
HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"



MEDICINA INTERNA

TESIS:

**INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS EN RECEPTORES DE TRASPLANTE
RENAL: INCIDENCIA, FACTORES DE RIESGO E IMPACTO SOBRE LA
FUNCIÓN DEL INJERTO DURANTE EL PRIMER AÑO DEL TRASPLANTE.**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DRA. MA. TERESA PÉREZ GUTIÉRREZ

TUTORES:

DR. VICTOR HUGO GÓMEZ SUAREZ.

DR. JESÚS ARELLANO MARTÍNEZ.

Morelia, Michoacán. Junio 2015.



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.

Autorización de tesis

Dr. Jesús Ángel Villagrán Uribe
Director del Hospital

Dr. José Luis Zavala Mejía
Jefe de enseñanza e investigación

Dr. Juan Manuel Vargas
Jefe del servicio de Medicina Interna

Dra. Ana Rosa Escobedo Ortiz
Profesor titular del curso de Medicina Interna

Dr. Víctor Hugo Gómez Suarez
Tutor de tesis

Dr. Jesús Arellano Martínez
Tutor de tesis

Dra. Ma. Teresa Pérez Gutiérrez
Alumna

INDICE

INTRODUCCIÓN	6
RESUMEN	7
ABREVIATURAS	11
MARCO TEÓRICO	12
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	23
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	24
JUSTIFICACIÓN	25
HIPÓTESIS DE TRABAJO	26
OBJETIVOS	26
MATERIAL Y MÉTODOS	27
Universo o población	27
Muestra	27
Criterios de exclusión	27
Criterios de eliminación	28
Procedimientos	28
Definición de criterios y variables	29
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	36
CONSIDERACIONES ÉTICAS Y PREVENCIÓN DE RIESGOS	37
RESULTADOS	38
Datos del trasplante renal	40
Infeción urinaria en algún momento durante el periodo de seguimiento	42
Evolución en la función del injerto renal durante el seguimiento	46
Disfunción aguda del injerto renal en pacientes secundaria a IVU en algún momento durante el seguimiento	47
IVU durante el primer año post-trasplante renal	48
PERFIL DE RIESGO PARA IVU	59
Impacto de la Infeción de vías urinarias dentro del 1er año post-trasplante renal sobre la función del injerto renal	59
DISCUSIÓN	63
1.- Incidencia de IVU	63
2.- Factores de riesgo para IVU	64
3.- Profilaxis y agentes causales	66
4.- Impacto sobre la función del injerto renal	69
CONCLUSIONES	72
RECOMENDACIONES	73
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	74

DEDICATORIA

A los pacientes con enfermedad renal crónica que han recibido un trasplante renal y a los médicos que suman esfuerzos para conservar sus vidas.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por acompañarme y guiarme, por ser mi fortaleza y brindarme una vida llena de retos y aprendizaje.

A mi familia que ha tenido siempre palabras de ánimo desde que comencé la carrera de Medicina, gracias por su paciencia y amor, representan una bendición en mi vida.

A mis tutores, Dr. Víctor Hugo Gómez Suarez y Jesús Arellano Martínez que desde el primer momento tomaron un alto grado de compromiso con esta investigación e hicieron posible la materialización de este trabajo; gracias por su confianza, paciencia y amistad.

A mis maestros de Medicina Interna que me han dirigido, inspirado y enseñado más allá de aspectos médicos, gracias por sus consejos y apoyo.

INTRODUCCIÓN

En el hospital general “Dr. Miguel Silva” se realizan anualmente entre 30 y 40 trasplantes renales de donador vivo y fallecido, aunque este tipo de tratamiento ha demostrado superioridad en cuanto a calidad de vida y sobrevida, no está exento de riesgos. Las complicaciones infecciosas son la primera causa de hospitalización y la segunda causa de mortalidad entre pacientes receptores de trasplante, de éstas, el sitio más común es la vía urinaria con posibles efectos deletéreos sobre el injerto.

En el presente trabajo se expone la incidencia, los factores de riesgo, los gérmenes asociados, así como la susceptibilidad antimicrobiana y el impacto que tiene la infección de vías urinarias en pacientes receptores de un injerto renal, con énfasis en el primer año postrasplante; los resultados que se detallaran en el cuerpo de esta tesis fueron obtenidos de pacientes del centro sede de investigación.

En nuestro país existen pocos estudios epidemiológicos de infección de vías urinarias en pacientes con trasplante renal, por lo que esta investigación contribuirá a incrementar la información que se tiene sobre el tema y servirá de plataforma para la investigación prospectiva sobre profilaxis.

RESUMEN

Introducción: La infección de la vía urinaria (IVU) es la complicación infecciosa más común después del trasplante renal (TR). Su ocurrencia en el período post-TR temprano es más elevada por factores asociados como: inmunosupresión, complicaciones urológicas tempranas y el uso necesario de dispositivos invasivos (catéteres, sondas, etc.). Su presencia se ha asociado con efectos deletéreos en la supervivencia y función del injerto renal. La identificación de los factores de riesgo (FR) cobra gran relevancia a fin de optimizar estrategias preventivas. **Objetivo:** Evaluar la incidencia, FR e impacto sobre la función del injerto en pacientes atendidos en el Hospital General “Dr. Miguel Silva” que desarrollan IVU durante el primer año del TR. **Material y métodos:** Se realizó un estudio descriptivo, observacional, analítico, longitudinal, cohorte retrospectiva. Se incluyeron pacientes receptores de TR con seguimiento en el Hospital General “Dr. Miguel Silva” entre enero 2012 y diciembre 2014. Se definió IVU por la presencia de $\geq 10^5$ UFC por mL en urocultivo. Se evaluaron los FR asociados a IVU durante su seguimiento post-TR y los factores asociados a IVU en el 1er año. Se realizó análisis multivariado de los FR para IVU. **Resultados:** Un total de 101 pacientes cumplieron criterios de inclusión, 63 pacientes (62%) desarrollaron al menos un episodio de IVU durante el seguimiento completo y 51% de los episodios ocurrieron durante el primer año posterior al TR (132 episodios de IVU en total, 94 episodios dentro del primer año). Los FR para IVU fueron: sexo femenino, función lenta del injerto y la colocación de sonda uretrovesical en el primer año post-TR. En el análisis de regresión logística, tener IVU en el primer año post-TR fue la variable

que confiere mayor probabilidad de deterioro en la función del injerto renal, con una tasa de filtrado glomerular al final del seguimiento $< 50\text{ml}/\text{min}/1.72\text{m}^2$ ($p=0.003$).

Conclusiones: Los FR para IVU en esta cohorte son: sexo femenino, función lenta del injerto y colocación de sonda uretrovesical durante el primer año post-TR. Los pacientes que desarrollan IVU durante el primer año post-TR tienen disminución en la tasa de filtrado glomerular al final del seguimiento.

ABSTRACT

Introduction: urinary tract infection is the most common after kidney transplantation infectious complications. Its occurrence in early post-transplant is higher by factors associated as immunosuppression, early urological complications and required use of invasive devices (catheters, probes, etc.). Its presence has been associated with deleterious effects on survival and graft function. Identifying risk factors becomes very relevant in order to optimize preventive strategies.

Objective: To evaluate the incidence, risk factors and impact on graft function in patients who develop urinary tract infection during the first year of kidney transplant in adults patients treated at the Hospital General "Dr. Miguel Silva".

Material and methods: A descriptive, observational, analytical, longitudinal study, retrospective cohort. Kidney transplant patients receiving follow-up between January 2012 and December 2014. Urinary tract infection was defined by the presence of $\geq 10^5$ CFU per mL in urine culture. Risk factors associated with urinary tract infection were evaluated during follow-up post-transplant and the factors associated with urinary tract infection in the 1st year. Multivariate analysis was performed of risk factors for

IVU. **Results:** A total of 101 patients met inclusion criteria, 63 patients (62%) developed at least one episode of UTI during the entire follow-up and 51% of the episodes occurred during the first year after kidney transplant (132 episodes of urinary tract infection in total 94 episodes in the first year). Risk factors for urinary tract infection were: female, slow graft function and placement of urethrovesical probe in the first year post-transplant. In the logistic regression analysis, development of urinary tract infection in the first year post-TR, was the variable that

gives greater chance of deterioration in renal graft function with a glomerular filtration rate at follow-up $< 50 \text{ ml / min / } 1.72 \text{ m}^2$ ($p = 0.003$). **Conclusions:** Risk factors for urinary tract infection in this cohort were: female, slow graft function and placement of urethrovesical probe during the first year post-transplant. We found that patients who develop urinary tract infection during the first year post-transplant have decreased glomerular filtration rate at follow-up.

ABREVIATURAS

C: Cadáver

CDK-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

CrS: Creatinina sérica

DP: Diálisis peritoneal

F: Femenino

GEFyS: Glomeruloesclerosis focal y segmentaria

GN: Glomerulonefritis

HD: Hemodiálisis

HLA: Human Leukocyte Antigen

IMC: Índice de masa corporal

IRC: Insuficiencia renal crónica

IVU: Infección de vías urinarias

K/DOQI: Kidney Diseases Outcomes Quality Initiative

M: Masculino

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

MDR: Multidrogoresistente

NS: No significativo

PRA: Panel reactivo de anticuerpos

PTR: Post trasplante renal

RAMA: Rechazo agudo mediado por anticuerpos

RATI: Rechazo agudo túbulo intersticial

TFGe: Tasa de filtrado glomerular estimada

MARCO TEÓRICO

En el año 2002 la Fundación Nacional del Riñón de Estados Unidos (*NKF* por sus siglas en inglés) en las guías K/DOQI definió a la Insuficiencia Renal Crónica (IRC) como la presencia de daño renal con una duración igual o mayor a tres meses, caracterizado por anomalías estructurales o funcionales con o sin descenso de la tasa de filtración glomerular (TFG) a menos de 60ml/min/1.73m² (K/DOQI, 2002).

Las causas de IRC se pueden agrupar en enfermedades vasculares, enfermedades glomerulares, túbulo intersticiales y uropatías obstructivas. Actualmente en nuestro país la etiología más frecuente es la diabetes mellitus, siendo responsable del 50% de los casos de enfermedad renal (Fundación Mexicana del Riñón FMR), seguida por la hipertensión arterial y las glomerulonefritis. La enfermedad renal poliquística es la principal enfermedad congénita que causa IRC. Dichas estadísticas son similares a población norteamericana ¹.

El síndrome urémico es la manifestación del deterioro funcional de múltiples sistemas orgánicos a consecuencia de la disfunción renal. Su fisiopatología se debe a la acumulación de productos del desecho nitrogenado y alteraciones que se presentan por la pérdida de la función renal. Se han identificado sustancias tóxicas como la homocisteína, las guanidinas y la β 2 microglobulina, además de una serie de alteraciones metabólicas y endocrinas. El paciente con IRC también

tiene un riesgo elevado de presentar desnutrición calórico-proteica, ya sea inducida por la enfermedad subyacente o por el tratamiento de diálisis.

Las enfermedades cardiovasculares son la causa principal de morbimortalidad en los pacientes con IRC, ocasionando 30 veces más riesgo de morir que el de la población general. Este riesgo puede ser atribuible a una correlación entre la uremia y los factores de riesgo cardiovascular no clásicos (hiperfosfatemia, proteinuria, anemia, hiperparatiroidismo, etc) presentes en IRC y la aterosclerosis acelerada.

La proteinuria es un marcador de la progresión de la enfermedad renal. Un individuo sano normalmente excreta una cantidad de proteínas mínima en orina < 150 mg al día. Cantidades superiores son anormales generando las categorías de micro y macroalbuminuria (150-300 mg/día y más de 300 mg/día, respectivamente) Tanto la micro como la macroalbuminuria son marcadores de riesgo de progresión de la enfermedad renal, especialmente en diabéticos, e indican un mayor riesgo de muerte cardiovascular ¹.

La IRC se divide en cinco estadios según la TFG y la evidencia de daño renal. El estadio 1 se caracteriza por la presencia de daño renal con TFG normal o incrementada, es decir mayor o igual a 90ml/min/1.73m². Por lo general la enfermedad es asintomática. Las guías de la NKF clasifican a los pacientes que tienen diabetes y microalbuminuria con una TFG normal en el estadio 1.

El estadio 2 se establece por la presencia de daño renal asociada con una ligera disminución de la TFG entre 89 y 60 ml/min/1.73m². Usualmente el paciente no presenta síntomas y el diagnóstico se realiza de manera incidental.

El estadio 3 es una disminución moderada de la TFG entre 30 y 59 ml/min/1.73m².

Se ha dividido el estadio 3 en dos etapas. La etapa temprana 3a, pacientes con TFG entre 59 y 45 ml/min/1.73m² y la etapa tardía 3b con TFG entre 44 y 30 ml/min/1.73m². Al disminuir la función renal, se acumulan sustancias tóxicas en el torrente sanguíneo que ocasionan uremia. Los pacientes comúnmente presentan síntomas y complicaciones típicas de la enfermedad como hipertensión, anemia y alteraciones del metabolismo óseo. Algunos de los síntomas incluyen fatiga relacionada con la anemia, edema por retención de agua corporal, dificultad para conciliar el sueño debido a prurito y calambres musculares, cambios en la frecuencia urinaria, orina espumosa cuando hay proteinuria y coloración oscura que refleja hematuria. En esta etapa de daño renal, se aumentan el riesgo de enfermedad cardiovascular. El estadio 4 se refiere a daño renal avanzado con una disminución grave de la TFG entre 15 y 30 ml/min/1.73m².

Los pacientes tienen un alto riesgo de progresión al estadio 5 y de complicaciones cardiovasculares. A los síntomas iniciales del estadio anterior se agregan náusea, sabor metálico, aliento urémico, anorexia, dificultad para concentrarse y alteraciones nerviosas como entumecimiento u hormigueo de las extremidades.

El estadio 5 o insuficiencia renal crónica avanzada (IRCA), la TFG cae por debajo de 15 ml/min/1.73m². En este estadio el tratamiento sustitutivo será parte principal del arsenal terapéutico.

Las opciones de TRR para los pacientes en IRCA son el trasplante renal, la hemodiálisis y la diálisis peritoneal con sus diferentes modalidades.

El objetivo de la terapia dialítica es la extracción de moléculas de bajo y mediano peso molecular y exceso de líquido de la sangre que normalmente se eliminarían por vía renal, así como la regulación del medio intra y extracelular ¹.

El trasplante renal es el tratamiento de primera elección para una gran proporción de pacientes con Insuficiencia Renal Crónica Avanzada (IRCA) con beneficios muy bien establecidos sobre todas las modalidades de sustitución de la función renal. Los receptores de trasplante renal se benefician de una mayor supervivencia con una mejor calidad de vida ¹.

A pesar de los avances en el área de TR, siguen existiendo complicaciones médicas y quirúrgicas tanto a corto como a largo plazo. Dentro de las principales complicaciones se encuentran la enfermedad cardiovascular, carcinogénesis y las infecciones.

Las enfermedades infecciosas constituyen las complicaciones más comunes después del TR y la segunda causa más común de muerte con injerto funcionando entre los receptores de TR. Teóricamente, todos los patógenos infecciosos pueden causar enfermedad en los receptores de TR inmunocomprometidos, pero algunos microorganismos adquieren mayor importancia por la frecuencia con la que se presentan en esta población. Tal es el caso de las Enterobacterias causando infecciones de la vía urinaria, neumonía por *P. Jirovecii*, *Cándida sp.* que condiciona infecciones micóticas invasivas, herpes virus y parásitos.

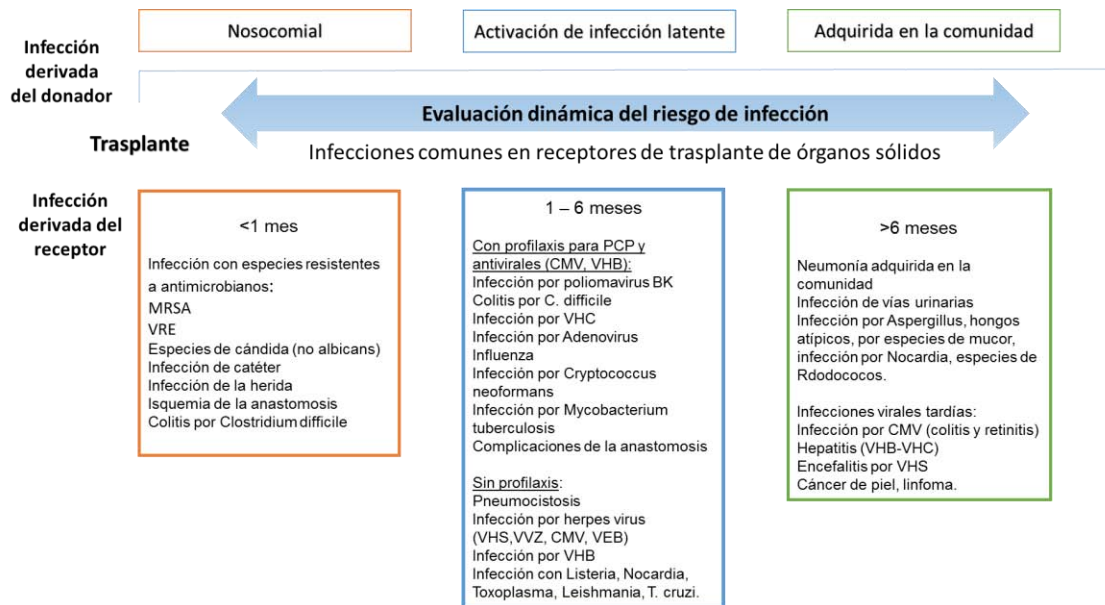
El diagnóstico temprano y el tratamiento efectivo son elementos claves para la buena evolución del injerto y del paciente. Sin embargo, las manifestaciones clínicas y el diagnóstico en tales enfermedades infecciosas no son fácilmente identificadas debido al estado alterado de la respuesta inmune en el receptor de TR ².

La incidencia de infecciones bacterianas después del TR se ha estimado en 23.2 casos por cada 100 trasplantes/año en Norteamérica ³.

El análisis cuidadoso pretrasplante, aunado a la administración de inmunizaciones y antibióticos profilácticos postrasplante, pueden reducir el riesgo de infección ⁴.

Debido a que los receptores de trasplante pueden no manifestar signos y síntomas típicos de infección, el diagnóstico generalmente es tardío. Los regímenes de tratamiento pueden ser complicados por interacciones farmacológicas y la necesidad de mantener la inmunosupresión para evitar el rechazo del injerto.

Las infecciones postrasplante pueden seguir patrones predecibles en consideración del tiempo; el paradigma tradicional ha mostrado que las infecciones tempranas (dentro del primer mes) son originadas con mayor probabilidad por gérmenes nosocomiales. Las infecciones oportunistas ocurren generalmente después del quinto mes, reflejando el mayor efecto de las terapias inmunosupresoras. Las infecciones tardías pueden ser secundarias a patógenos oportunistas o convencionales, aunque las primeras son sobre todo frecuentes en pacientes que requieren mayor inmunosupresión o quienes tienen exposiciones ambientales específicas ⁵.



Las infecciones del tracto urinario son las infecciones bacterianas más comunes que requieren hospitalización en receptores de TR, seguidas por neumonía, infecciones postoperatorias y septicemia.

Las mujeres tienen un riesgo mayor; otros factores de riesgo descritos son el trasplante de donador cadavérico, cateterización prolongada, catéteres ureterovesicales y una inmunosupresión farmacológica más intensa ⁶.

Un estudio de cohorte retrospectivo de 28,942 receptores primarios de trasplante renal de la base de datos de estados unidos (*USRDS* por sus siglas en inglés), reveló una incidencia acumulada de IVU de 17% durante los primeros 6 meses después del trasplante; a 3 años la incidencia fue de 60% para mujeres y 47% para

hombres. Aunque dada la naturaleza de la recolección de datos, esta información probablemente subestime la incidencia actual ⁶.

Todas las infecciones de vías urinarias en receptores de trasplante renal se consideran complicadas, por esta razón el estándar de tratamiento típicamente involucra 7-14 días de antibióticos, sin embargo la duración óptima nunca ha sido estudiada. En base a datos muy limitados, el manejo habitual postrasplante incluye tratamiento profiláctico con trimetoprim-sulfametoxazol (TMP/SMX) por 6 meses después del trasplante ⁷.

Debido a que el tratamiento de las infecciones es habitualmente empírico, es probable que algunos pacientes sean tratados con un fármaco que no necesariamente tenga actividad *in vitro* en contra del uropatógeno. Conforme la resistencia a un agente específico se incrementa, la probabilidad de falla supera los beneficios de usar de forma empírica un fármaco. La recomendación de una resistencia de 10% a fluoroquinolonas como el umbral para usar un agente alternativo en conjunto con o en lugar de una fluoroquinolona para pielonefritis, está principalmente basado en opinión de experto debido a que existe información limitada que proporcione una guía basada en la evidencia ^{8,9}.

En este sentido, el riesgo de originar daño colateral, (término que describe los efectos adversos ecológicos del tratamiento antimicrobiano, tales como el desarrollo de organismos resistentes a fármacos y colonización o infección con organismos multidrogoresistentes [MDR]), ha sido asociado al uso de

cefalosporinas de amplio espectro y fluoroquinolonas. El uso de cefalosporinas ha sido vinculado a infección subsecuente con *Enterococo* resistente a vancomicina, *Klebsiella pneumoniae* productora de β lactamasa de espectro extendido (BLEE), especies de *Acinetobacter* resistentes a β lactamasa y *Clostridium difficile*. El uso de fluoroquinolonas ha sido vinculado a infección con *S. aureus* meticilino-resistente y con incremento de resistencia a fluoroquinolonas en bacilos gram negativos, tales como *Pseudomonas aeruginosa*. La susceptibilidad preservada *in vitro* de *Escherichia coli* a nitrofurantoina y fosfomicina durante muchos años de uso, sugiere que estos antimicrobianos causan solo daño colateral menor, posiblemente explicado por poco efecto sobre la flora intestinal ⁸.

Otro tema controversial es el manejo de receptores de TR con candiduria. En un estudio observacional de casos y controles de 192 receptores de TR con candiduria, 50% no recibieron tratamiento y en los que recibieron antifúngico, ésta medida no fue asociada con mejores resultados clínicos ⁸. La relevancia clínica de candiduria puede ser difícil. Los lineamientos de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (*The Infectious Disease Society of America IDSA*), recomiendan el tratamiento de pacientes asintomáticos con candiduria con fluconazol en dosis de 200mg al día por 7-14 días, o anfotericina B intravenosa en dosis de 0.3 – 1mg/kg/día por 7 días, si el paciente será sometido a procedimientos urológicos o está neutropénico. Pacientes sintomáticos deberían ser tratados por un mínimo de 2 semanas y deben considerarse estudios radiológicos para excluir la presencia de abscesos u otras anomalías urológicas que pueden necesitar tratamiento posterior o intervención quirúrgica.

El tratamiento de infecciones de vías urinarias fúngicas puede ser complicado debido a interacciones farmacológicas entre los agentes antifúngicos y los medicamentos inmunosupresores, así como la penetración distinta de agentes antifúngicos dentro del tracto urinario. El fluconazol es el fármaco de elección para especies de *Cándida* susceptibles; otros azoles y equinocandinas no tienen adecuada concentración en el tracto urinario y por tanto es menos probable que sean efectivos en infección confinada al tracto urinario. Debido a la interacción farmacológica entre los azoles y los inhibidores de calcineurina e inhibidores de rapamicina (inhibidores *mTOR*), la prescripción de azoles debe estar acompañada de reducción de la dosis de los inhibidores de calcineurina ⁸.

Existen pocos estudios clínicos prospectivos y aleatorizados sobre el tratamiento de bacteriuria asintomática en pacientes trasplantados, sin embargo, la evidencia de estudios retrospectivos es poco concluyente a favor del tratamiento profiláctico en desenlaces como función del injerto y desarrollo de IVU ^{9, 10, 11}.

La infección por cepas MDR en receptores renales puede tener varias implicaciones para el resultado del injerto y del paciente. Aproximadamente 14% de los pacientes con trasplante renal desarrollan un episodio infeccioso causado por bacterias MDR en el periodo postrasplante, incluyendo bacilos entéricos gram negativos, bacilos gram negativos no fermentadores, enterococos y *Estafilococo aureus*. El desarrollo de esta complicación está asociado con pobre sobrevida del injerto y del paciente.

Otro hecho importante es que las cepas MDR necesitan ser tratadas con antibióticos de segunda o tercera línea que tienen frecuentemente inconvenientes, como:

1. Menor experiencia en su uso
2. Alta incidencia de efectos adversos
3. Disponibilidad únicamente de preparaciones intravenosas (usualmente acompañadas de estancia hospitalaria prolongada).

La mayoría de las infecciones con cepas MDR son adquiridas durante la hospitalización. La colonización del tracto gastrointestinal pretrasplante por cepas MDR, puede representar un factor de riesgo para infección por éste tipo de microorganismos en el periodo postrasplante ¹².

Los estudios que han analizado el impacto de la infección urinaria en la supervivencia del injerto han mostrado resultados contrapuestos. Gyrál y cols., encontraron que la pielonefritis temprana del injerto estuvo significativamente asociada con un incremento de la tasa de pérdida del injerto renal ¹³. Abbot y cols., identificaron el mismo desenlace en una gran cohorte, en IVU tardía ⁶. En un estudio reciente conducido por Ariza y cols., con una muestra de 101 pacientes quienes desarrollaron IVU durante el primer año posterior al trasplante, no hubo asociación significativa entre IVU y rechazo del injerto o mortalidad. Sin embargo la tasa de filtrado glomerular, medida por estudios nucleares con iotalamato al final del seguimiento, fue significativamente más bajo entre los receptores renales que desarrollaron al menos una IVU comparado con aquellos sin IVU ($p=0.04$). No hubo

diferencia significativa en la sobrevida del injerto entre el grupo con IVU y aquellos sin IVU (HR: 0.82, 95% IC 0.17-3.91; $p= 0.79$) aún con episodios recurrentes ¹⁴.

Finalmente el estudio de Lim y cols., en donde evaluaron los factores de riesgo y el impacto sobre la función del injerto en 344 pacientes receptores de TR, observaron que la IVU aceleró la tasa de disminución del filtrado glomerular con efectos negativos sobre la sobrevida del injerto a largo plazo ¹⁵.

La prevención de IVU postrasplante mejoró con la introducción de la profilaxis antibiótica en el perioperatorio de forma rutinaria. Estudios publicados con anterioridad demostraron que la profilaxis con TMP/SMX redujo el riesgo de IVU y no ocasionó colonización significativa por bacilos gram negativos resistentes. Esto condujo a que se generalizara la recomendación de usar antibióticos profilácticos por 6 meses a 1 año después del trasplante ¹⁶⁻¹⁹.

La identificación y corrección de los factores de riesgo, tales como limitar la duración de catéteres uretrales y ureterales, disminuye el riesgo de episodios subsecuentes de bacteriuria o infección sintomática de la vía urinaria. El catéter doble J es rutinariamente colocado al momento de la cirugía para ayudar con el cierre del implante uretero-vesical y prevención de fístula urinaria. En un estudio controlado y aleatorizado que comparó el retiro del catéter doble J a los 8 vs.15 días, la tasa de infección fue significativamente más baja con el retiro temprano del catéter (40.5% vs 72.9%; $p=.004$) ¹⁷.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El trasplante renal es el tratamiento de primera elección para una gran proporción de pacientes con Enfermedad Renal Crónica Avanzada (ERCA) con beneficios muy bien establecidos sobre todas las modalidades de sustitución de la función renal. Los receptores de TR se benefician de una mayor supervivencia con una mejor calidad de vida.

Las enfermedades infecciosas constituyen las complicaciones más comunes después del TR y la segunda causa más común de muerte con injerto funcionando entre los receptores de TR. De éstas, las infecciones del tracto urinario son las infecciones bacterianas más comunes con incremento del riesgo de hospitalizaciones y pérdida de la función del injerto aún a pesar de que se han hecho avances significativos en técnicas quirúrgicas y de inmunosupresión en trasplante renal.

La prevención de la infección, así como el diagnóstico oportuno y el tratamiento apropiado son importantes debido a su impacto positivo sobre los resultados del paciente y del injerto renal.

A pesar de la elevada incidencia de IVU dentro del primer año postrasplante, existen pocos estudios que analicen los factores de riesgo y su impacto sobre la función del injerto renal.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la incidencia, factores de riesgo e impacto sobre la función del injerto en pacientes que desarrollan infección de vías urinarias durante el primer año del trasplante renal?

JUSTIFICACIÓN

En pacientes receptores de TR las infecciones son una causa importante de morbilidad y mortalidad; resulta sencillo considerar que los receptores de un TR tienen una frecuencia mayor de infecciones urinarias, sin embargo existe evidencia limitada que confirme la magnitud del incremento del riesgo; por otro lado, no existe un consenso sobre la duración del tratamiento antimicrobiano para IVU y se aplican criterios referentes al tratamiento de infecciones urinarias complicadas de población no trasplantada.

En nuestro país existen pocos estudios epidemiológicos de infección de vías urinarias en pacientes con TR. En el hospital sede del estudio, se realizan anualmente entre 30 y 40 trasplantes renales tanto de donador vivo como fallecido y aún no se había analizado la incidencia IVU y tampoco el impacto que éstas tienen sobre el injerto renal.

Este estudio servirá como plataforma para la realización de estudios prospectivos en el hospital sede, que permitan idear algoritmos de prevención y manejo en este grupo susceptible con la finalidad de mejorar los desenlaces a largo plazo en la sobrevida del paciente y función del injerto renal.

Fue factible realizar este estudio debido a que los investigadores participantes tuvieron acceso a los registros de pacientes trasplantados y no implicó costos adicionales para los pacientes o para el Hospital Dr. Miguel Silva de Morelia, Michoacán.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

La infección de vías urinarias es frecuente y tiene efectos deletéreos sobre la función del injerto renal dentro del primer año post-trasplante renal.

OBJETIVOS

Objetivo general:

- Evaluar la incidencia, factores de riesgo, e impacto sobre la función del injerto en pacientes que desarrollan infección de vías urinarias durante el primer año del trasplante renal en adultos atendidos en el Hospital General “Dr. Miguel Silva” entre enero 2012 y diciembre 2014.

Objetivos específicos:

1. Describir las características basales y postrasplante de pacientes receptores de trasplante renal entre enero 2012 diciembre 2014.
2. Analizar las características de pacientes con IVU en algún momento durante el periodo de seguimiento.
3. Caracterizar pacientes con infección de vías urinarias en el primer año postrasplante con las mismas variables.
4. Describir los gérmenes causales y sensibilidad antimicrobiana en los pacientes con TR que desarrollaron IVU durante los dos periodos, con énfasis en el primer año postrasplante.
5. Determinar el impacto de la IVU sobre la función del injerto renal entre los dos grupos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Universo o población

Todos los pacientes con trasplante renal del mundo.

Muestra

Muestra no probabilística a conveniencia por periodo, de pacientes trasplantados de donador vivo y cadavérico del Hospital General “Dr. Miguel Silva” entre enero 2012 y diciembre 2014.

Grupo control

Pacientes trasplantados de donador vivo y cadavérico del Hospital General “Dr. Miguel Silva” entre enero 2012 y diciembre 2014 que no desarrollen infección de vías urinarias.

Grupo de tratamiento

No aplica.

Criterios de inclusión

Expedientes de pacientes de ambos géneros con edad entre los 15 a 60 años que hayan sido trasplantados en el Hospital General “Dr. Miguel Silva” entre enero 2012 y diciembre 2014.

Criterios de exclusión

Expedientes de pacientes con trasplante renal fuera del periodo de estudio.

Expedientes de pacientes con trasplante renal en otra institución

Criterios de eliminación

Expediente extraviado

Expedientes incompletos

Pérdida de injerto renal en la primera semana postrasplante

Pérdida de seguimiento

Procedimientos

Se conformó una base de datos con los datos clínicos y de laboratorio registrados en el seguimiento de los pacientes incluidos en el estudio.

Fuentes de información

Expediente clínico y formato electrónico de captura de datos especialmente diseñado para este estudio.

Definición de criterios y variables

Inhibidor de calcineurina.- Fármaco inhibidor de la calcineurina empleado dentro del esquema de inmunosupresión crónica después del trasplante renal (ciclosporina o tacrolimus).

Delta de creatinina.- Resultado de restar la última cifra de creatinina registrada durante el seguimiento a la cifra de creatinina registrada al mes del trasplante renal.

Delta de CKD-EPI_{Cr}.- Resultado de restar la última cifra de TFGe por CKD-EPI_{Cr} registrada durante el seguimiento a la cifra de TFGe por CKD-EPI_{Cr} registrada al mes del trasplante renal.

Sobrevida libre de IVU.- Pacientes que no presentaron IVU durante el periodo de seguimiento.

Función lenta del injerto renal: Índice urinario postrasplante renal normal, sin descenso adecuado de la creatinina (creatinina al día 5 postrasplante renal >3mg/dl), sin necesidad de sustitución de la función renal.

Retardo en la función del injerto renal: Requerimiento de diálisis en los siguientes 7 días posteriores al trasplante.

VARIABLES Y MEDICIONES.

Objetivos específicos	Variable	Definición operativa	Tipo	Unidad de medida
1.- Describir las características basales de pacientes receptores de trasplante renal entre enero 2012- diciembre 2014	Trasplante renal	Pacientes sometidos a recepción del órgano.	Cualitativa dicotómica	Si/no
	Género del receptor	Diferenciación sexual	Cualitativa Dicotómica	Masculino Femenino
	Causa de la insuficiencia renal crónica	La enfermedad que condicionó la pérdida de la función renal.	Cualitativa Politómica	Diabetes Mellitus Hipertensión arterial Glomerulopatía Alteraciones anatómico-funcionales de la vía urinaria Desconocida
	Tipo de TRR	Modalidad de sustitución de la función renal	Cualitativa politómica	Hemodiálisis Diálisis peritoneal ambas
	Tiempo de TRR	Días en TRR	Cuantitativa	días
	Infección urinaria de repetición previa al trasplante.	Más de 3 episodios de IVU al año	Cualitativa Dicotómica	Si/no
	DM pretrasplante	Alteración del metabolismo de la glucosa para criterios de DM	Cualitativa dicotómica	Si/no
	Alteración anatómica/funcional de la vía urinaria		Cualitativa dicotómica	Si/no

	Riesgo inmunológico	Riesgo de sensibilización pretrasplante	Cualitativa dicotómica	Alto/bajo
	Tiempo de isquemia fría		cuantitativa	minutos
	Tipo de donador del injerto renal	Fuente de órgano trasplantado	Cualitativa dicotómica	Vivo fallecido
	Complicaciones urológicas post-trasplante	Complicaciones asociadas a la técnica quirúrgica	Cualitativa Politómica	Hematoma perirenal Linfocele Otras
	Duración del catéter JJ	Días post-trasplante renal con catéter JJ	Cuantitativa de intervalo	Número de días/semanas
	Duración de sonda urinaria	Días post-trasplante renal con sonda urinaria	Cuantitativa de intervalo	Horas/días
	Sobre inmunosupresión	Niveles del inhibidores de calcineurina por arriba de los terapéuticos y/o tratamiento de rescate para rechazo.	Cualitativa Dicotómica	Si/No
	Sondeo de la vía urinaria dentro del primer año post-trasplante renal.	Requerimiento de sonda urinaria posterior al egreso hospitalario	Cualitativa dicotómica	Si/no
2.- Analizar las características basales y postrasplante	• Infección de vías urinarias	Urocultivo positivo $\geq 100,000$ UFC de un organismo	Cualitativa dicotómica	Si/no

de pacientes con IVU en algún momento durante el periodo de seguimiento.	<ul style="list-style-type: none"> Resto de variables iguales que para el objetivo número 1 	patogénico por mililitro de orina		
3.- Caracterizar pacientes con IVU en el primer año pre-post- TR	Edad del receptor	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	Cuantitativa de intervalo	Años cumplidos
	Género del receptor	Diferenciación sexual	Cualitativa Dicotómica	Masculino Femenino
	Causa de la insuficiencia renal crónica	La enfermedad que condicionó la pérdida de la función renal.	Cualitativa Politómica	Diabetes Mellitus Hipertensión arterial Glomerulopatía Alteraciones anatómico-funcionales de la vía urinaria Desconocida
	Tipo de TRR	Modalidad de sustitución de la función renal	Cualitativa politómica	Hemodiálisis Diálisis peritoneal ambas
	Tiempo de TRR	Días en TRR	Cuantitativa	días
	Infección urinaria de repetición previa al trasplante.	Más de 3 episodios de IVU al año	Cualitativa Dicotómica	Si/no
	DM pretrasplante	Alteración del metabolismo de la glucosa para criterios de DM	Cualitativa dicotómica	Si/no

	Alteración anatómica/funcional de la vía urinaria		Cualitativa dicotómica	Si/no
	Complicaciones urológicas post-trasplante	Complicaciones asociadas a la técnica quirúrgica	Cualitativa Politómica	Hematoma perirenal Linfocele Otras
	Duración del catéter JJ	Días post-trasplante renal con catéter JJ	Cuantitativa de intervalo	Número de días/semanas
	Duración de sonda urinaria	Días post-trasplante renal con sonda urinaria	Cuantitativa de intervalo	Horas/días
	Sobre inmunosupresión	Niveles del inhibidores de calcineurina por arriba de los terapéuticos y/o tratamiento de rescate para rechazo.	Cualitativa Dicotómica	Si/No
	Sondeo de la vía urinaria dentro del primer año post-trasplante renal.	Requerimiento de sonda urinaria posterior al egreso hospitalario	Cualitativa dicotómica	Si/no
	Tipo de donador del injerto renal	Fuente del órgano trasplantado	Cualitativa dicotómica	Vivo Fallecido
4.- Describir los gérmenes causales y su sensibilidad	<i>Escherichia coli</i> Especies de <i>Klebsiella</i>	Presencia del microorganismo más de 100,000UFC o	Cualitativa nominal	<i>E. coli</i> Especies de <i>Klebsiella</i> Especies <i>Proteus</i>

antimicrobiana en los pacientes con trasplante renal que desarrollaron infección de vías urinarias en los dos periodos de estudio	Especies <i>Proteus</i> <i>Enterococcus</i> <i>Staphylococcus saprophyticus</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Especies de <i>candida</i> otros	50,000 UFC en pacientes que ya reciben antibiótico		<i>Enterococcus</i> <i>Staphylococcus saprophyticus</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Especies de <i>candida</i>
	Sensibilidad antimicrobiana	Susceptibilidad del germen a un fármaco particular.	Cualitativa nominal	Quinolona Cefalosporinas Carbapénemico Penicilina Aminoglucósido Vancomicina Piperacilina-tazobactam Nitrofurantoina TMP/SMX Colistina Ampicilina/sulbactam Fosfomicina Claritromicina Tigeciclina
5.-Determinar el impacto de la IVU sobre la función del injerto renal entre los dos grupos.	Función del injerto	Estimación de la tasa de filtración glomerular mediante la fórmula CKD-EPI.	Cuantitativa continua	mL/min
	a) Función lenta b) Función retardada	a) Índice urinario post- TR normal, sin descenso adecuado de la creatinina (creatinina al día 5 post- TR	Cualitativa Dicotómica	Si/No

		>3mg/dl), sin necesidad de sustitución de la función renal. b)Requerimiento de diálisis en los primeros días de TR		
--	--	---	--	--

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables numéricas se expresan como promedio \pm desviación estándar y mediana con rango intercuartíl, mientras que las variables nominales se expresan como proporción.

Para evaluar diferencias entre las variables nominales entre los distintos subgrupos se utilizó prueba Chi cuadrada. El análisis de las diferencias de variables numéricas entre los dos grupos con distribución normal se efectuó mediante prueba *t* de Student y con distribución no paramétrica mediante prueba exacta de Fisher.

El análisis de sobrevida libre de infección de vías urinarias en el primer año se realizó mediante curvas de Kaplan-Meier y se evaluaron las diferencias entre los grupos mediante prueba Log Rank. Se construyeron modelos multivariados de riesgos proporcionales de Cox para identificar posibles factores que afectaron el desarrollo de infección de vías urinarias en el primer año.

Los predictores univariados de desenlaces clínicos (TFG <50 ml/min y pérdida de TFG >10 ml/min) se identificaron mediante correlación de Spearman. Se realizó un análisis multivariado de regresión logística con las variables identificadas con los desenlaces clínicos para ajustar variables confusoras e identificar factores predictivos independientes.

Se consideró estadísticamente significativo a un valor de *p* menor de 0.05.

Para el análisis estadístico se utilizó SPSS™ versión 20 para Windows y la base de datos fue realizada en Excel® 2013.

CONSIDERACIONES ÉTICAS Y PREVENCIÓN DE RIESGOS

Este proyecto se realizó en pleno cumplimiento de las exigencias normativas y éticas que se establecen para la investigación clínica en la Ley General de Salud en materia de investigación. El manejo de expedientes dentro de la institución se realizó solamente bajo autorización de las autoridades competentes en materia de manejo y consulta del expediente clínico. Fue incluida la aprobación del proyecto por parte del comité de bioética del Hospital General de Morelia “Dr. Miguel Silva”.

Los datos de cada uno de los enfermos fueron manejados con estricta confidencialidad.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se realizaron 111 trasplantes renales, el 100% de estos tuvieron criterios de inclusión para el presente trabajo, se eliminaron 10 pacientes (1 por defunción con injerto funcional a los 3 días postrasplante, 2 por pérdida del injerto durante la primera semana, 2 por continuar seguimiento en otro hospital y 5 por datos insuficientes para los propósitos de investigación), por lo que el análisis final incluyó a 101 pacientes (figura 1).

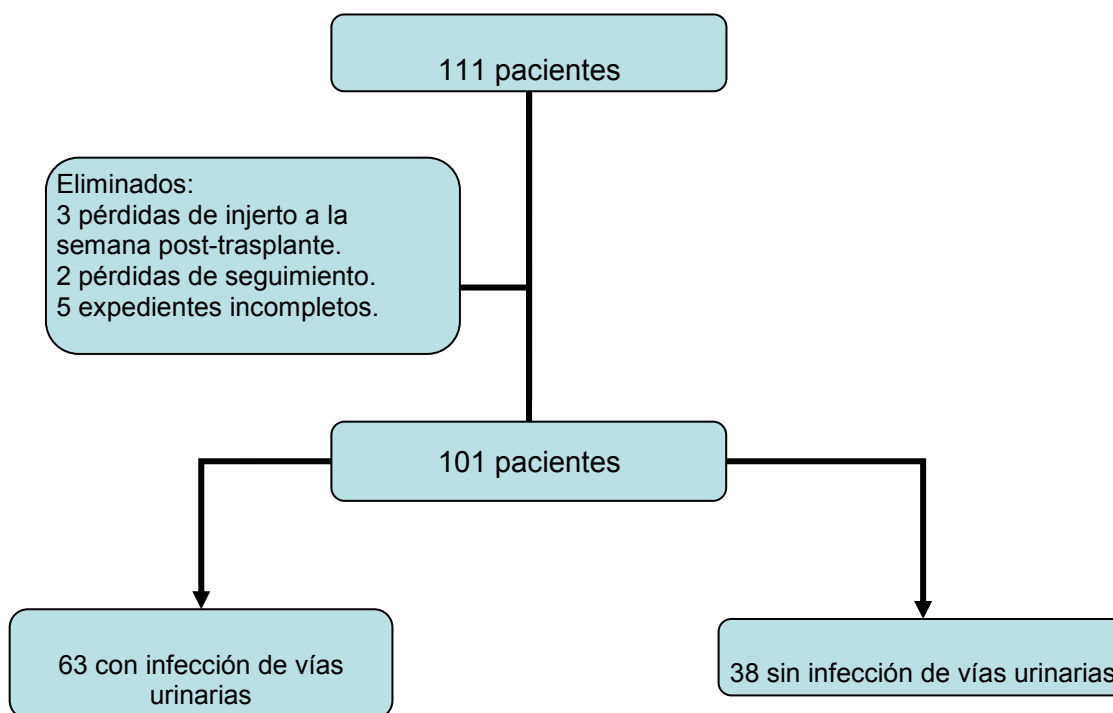


Figura 1. Flujograma del estudio.

Las características basales de los pacientes incluidos en el estudio se muestran en la tabla 1. De los 101 pacientes 36 (36%) fueron mujeres y 65 (64%) hombres con una edad media de 31 ± 12 años. La etiología de la enfermedad renal crónica no se logró determinar (ND) en 74 (73%) de los pacientes, fue secundaria a glomerulopatía primaria en 8 (8%) pacientes (6 pacientes tuvieron glomerulonefritis focal y segmentaria y 2 pacientes glomerulonefritis membranoproliferativa), en 7 (7%) pacientes debido a glomerulopatía secundaria (2 pacientes con Lupus eritematoso sistémico, 1 paciente con nefropatía por uratos y 4 pacientes con nefropatía diabética), 3 (3%) por nefrolitiasis y 8 (8%) por reflujo vesicoureteral.

Durante la etapa de enfermedad renal crónica la mayoría de los pacientes tuvieron hemodiálisis (46%) como modalidad única de sustitución de la función renal, diálisis peritoneal (32%) y 22% de los pacientes habían cambiado de diálisis peritoneal a hemodiálisis o viceversa. El tiempo promedio de duración del inicio de la terapia de remplazo renal al trasplante fue de 972 ± 828 días.

Pocos pacientes tenían diagnóstico de diabetes mellitus previo al trasplante, la prevalencia fue de (7%). Dieciséis (16%) pacientes tuvieron infección urinaria recurrente previo al trasplante; de estos, el 25% tenían alguna alteración anatómica y/o funcional de la vía urinaria (hiperplasia prostática benigna en 8 de los varones incluidos, reflujo en 4 pacientes, patología uretral en 4, cistocele en 3 casos, nefrolitiasis en 2 casos y vejiga neurogénica en 1 paciente), la cual fue resuelta antes del trasplante renal.

Cincuenta y siete pacientes (57%) tuvieron riesgo inmunológico para rechazo alto en base a PRA CLASE I/II > 5% (56%), antecedentes de transfusiones sanguíneas (40%) o embarazos (18%).

Datos del trasplante renal.

Cincuenta pacientes (50%) recibieron trasplante renal de donador fallecido y 51 (50%) de donador vivo. El tiempo promedio de isquemia fría fue de 459 ± 440 minutos. El seguimiento promedio post-trasplante renal fue de 726 ± 379 días.

El 100% de los pacientes recibió inducción a la inmunosupresión con basiliximab (20-40mg), metilprednisolona (1 gr) y ácido micofenólico (1g). El mantenimiento de la inmunosupresión fue con triple esquema a base de prednisona, ácido micofenólico ó micofenolato sódico e inhibidor de calcineurina [49 (48.5%) pacientes recibieron ciclosporina y 52 (51.5%) tacrolimus].

TABLA. 1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS DE LA TOTALIDAD DE PACIENTES INCLUIDOS Y LOS QUE DESARROLLARON IVU DURANTE EL SEGUIMIENTO COMPLETO.

	Global (n=101)	Sin IVU (n=38)	Con IVU (n=63)	p
Edad (años)	31 ± 12	33 ± 15	30 ± 11	NS
Género n (%)				0.001
Masculino	65 (64)	33 (51)	32 (49)	
Femenino	36 (36)	5 (14)	31 (86)	
Etiología de Enfermedad Renal Crónica (%)				NS
No determinada	73	74	74	
Glomerulopatía primaria	9	6	9	
Glomerulopatía secundaria	7	6	6	
Litiasis renal	3	0	4	
Reflujo vesicoureteral	8	8	6	
Diabetes Mellitus tipo 2 pre-trasplante (%)	7 (7)	4(11)	3 (5)	NS
Embarazos pretrasplante n (%)	18 (50)	2 (40)	16 (52)	NS
Tipo de Terapia de Reemplazo Renal (%)				NS
Diálisis Peritoneal	32 (32)	12 (32)	20 (32)	
Hemodiálisis	46 (46)	20 (53)	26 (41)	
Ambas	22 (22)	5 (13)	17 (27)	
Días de Terapia de Reemplazo Renal	972 ± 828	1025 ± 928	937 ± 765	NS
IVU recurrente pre-Trasplante (%)	16 (16)	5 (13)	11 (17)	NS
Alteración anatómico o funcional de la vía urinaria (%)	24 (24)	9 (24)	15 (24)	NS
Tipo de donador renal n= (%)				NS
Vivo	51 (50)	21 (55)	30 (48)	
Fallecido	50 (49)	17 (45)	33 (52)	
Tiempo de isquemia fría (min)	459 ± 440	423 ± 423	482 ± 452	NS
Riesgo inmunológico alto	57 (57)	25	32	NS

IVU= Infección de vías urinarias.

Los datos se representan como promedio, ± desviación estándar o proporción

Infección urinaria en algún momento durante el periodo de seguimiento

Sesenta y tres pacientes (62%) cursaron con al menos un episodio de IVU durante el periodo de seguimiento, destacando el mayor número de eventos en los primeros 365 días postrasplante renal (figura 2). El tipo de agente infeccioso más comúnmente aislado fue *Escherichia coli* en 39 pacientes (50%) seguida por *Cándida* sp; del 50% de pacientes con *Escherichia coli* el 16% fueron cepas productoras de BLEE (figura 3). Las cepas productoras de BLEE se observaron significativamente con mayor frecuencia en la población trasplantada con Diabetes Mellitus (12 vs 3%, $p=0.03$), con tendencia en los pacientes sobreinmunosuprimidos (93% vs 62%, $p=0.054$) y se asoció una tasa de filtrado glomerular (TFG) $<50\text{ml}/\text{min}/1.72\text{m}^2$ al final del seguimiento (47 vs 15%, $p=0.005$).

FIGURA 2. Sobrevida libre de infección de vías urinarias en cualquier momento durante el seguimiento post-trasplante.

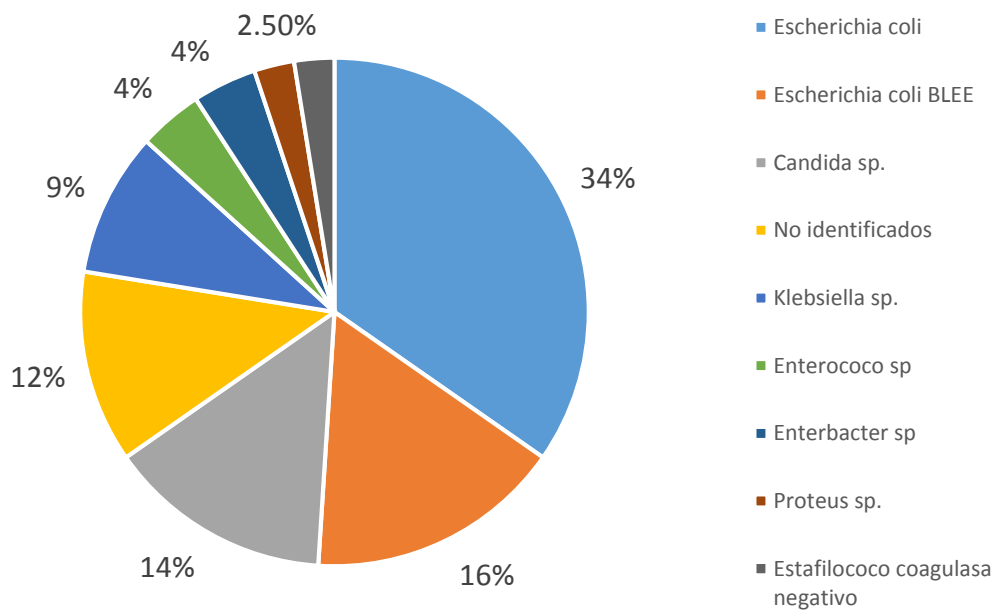
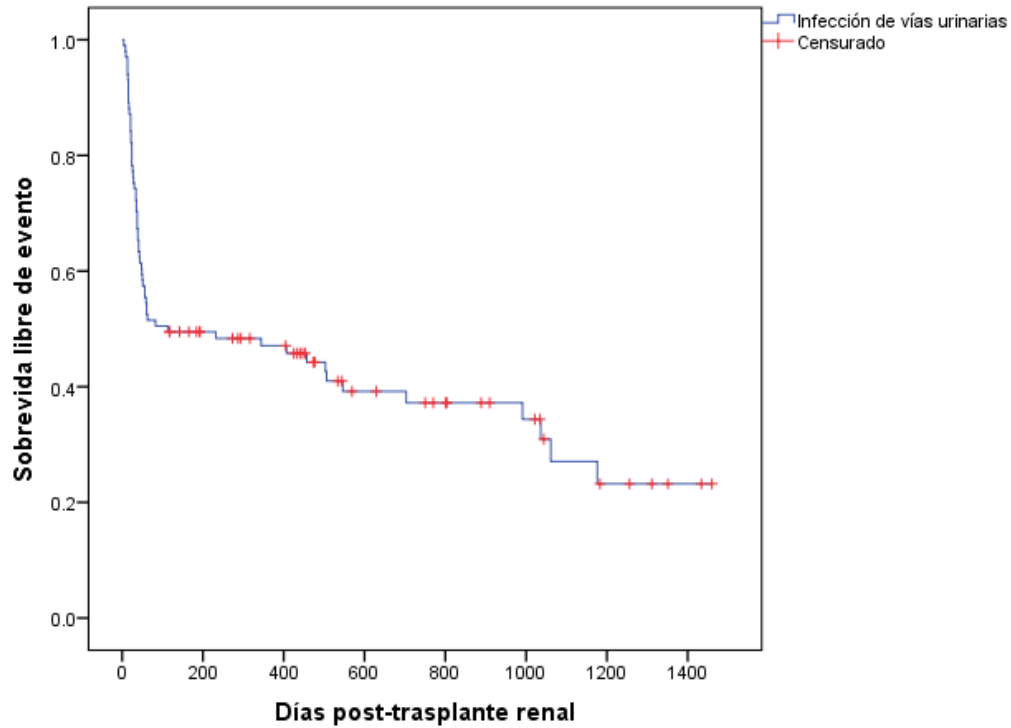


Figura 3. Organismos aislados en urocultivo de pacientes con IVU postrasplante.

De manera basal se encontró significativamente una mayor proporción de mujeres en el grupo que desarrolló IVU (86% vs 14%, $p=0.001$), sin diferencias para edad, etiología de la enfermedad renal crónica, diabetes mellitus pre-trasplante, tipo y días de terapia de reemplazo renal, IVU recurrente pre-trasplante, alteración anatómica o funcional de la vía urinaria, tipo de donador, tiempo de isquemia fría o riesgo inmunológico (tabla 1).

Posterior al trasplante renal los pacientes que desarrollaron IVU tuvieron mayor sobreinmunosupresión (48 vs 20, $p= 0.04$), más eventos de rechazo agudo túbulo-intersticial (9 vs 3, $p=0.001$), y toxicidad crónica (21 vs 5, $p= 0.02$). Se observó además que el grupo que desarrolló IVU tuvieron en mayor proporción la colocación de sonda uretrovesical dentro del primer año posterior al trasplante (23 vs 4, $p= 0.004$) y tuvieron más complicaciones urológicas post-trasplante (19 vs 3, $p=0.009$). No se observaron diferencias en cuanto al promedio de duración de sonda uretrovesical post-trasplante renal inmediato (14 vs 17 días, $p= NS$) y del catéter doble J (69 vs 58 días, $p=NS$), tampoco se identificó para rechazo de tipo humoral, uso de antibiótico profiláctico, tipo de riesgo inmunológico, retardo en la función del injerto o función lenta del mismo (Tabla 2).

Tabla 2. EVOLUCION POST-TRASPLANTE RENAL DE LA POBLACION QUE PRESENTÓ IVU EN ALGUN MOMENTO DURANTE EL PERIODO DE SEGUIMIENTO.

	Global n=101	Grupo sin IVU n 38 (38%)	Grupo con IVU n 63 (62%)	p
Permanencia de sonda foley (<i>días</i>)	16 ± 16	17 ± 64	14 ± 44	NS
Duración de catéter JJ (<i>días</i>)	58 ± 41	69 ± 134	50 ± 69	NS
Sobreinmunosupresión	68 (72%)	20 (61 %)	48 (80%)	0.04
Retardo en la función del injerto	11 (11%)	3 (8%)	8 (13%)	NS
Función lenta del injerto	20 (20%)	5 (13%)	15 (24%)	NS
Toxicidad crónica	26 (27%)	5 (14%)	21 (36%)	0.02
RAMA	17 (17%)	4 (11%)	13 (21%)	NS
RATI	12 (12%)	3 (8%)	9 (14%)	0.001
Requerimiento de sonda foley durante el 1er año posterior al TR	27 (27 %)	4 (11%)	23 (37%)	0.004
Complicaciones urológicas post-TR	22 (22%)	3 (8%)	19 (30%)	0.009

RAMA= rechazo agudo mediado por anticuerpos. RATI= rechazo agudo tubulointersticial. TR= trasplante renal. IVU= Infección de vías urinarias.

Los datos se representan como promedio ± desviación estándar o proporción.

De los pacientes que desarrollaron IVU en algún momento del seguimiento post-trasplante renal, 31 (49%) tuvieron más de un episodio de IVU, en estos se encontró una mayor proporción de pacientes con función lenta del injerto (15 vs 5%, p=0.02). El empleo de antibiótico profiláctico no mostró disminución en el número de episodios de IVU post-trasplante, ni hubo relación en los días de permanencia de la sonda uretrovesical o el catéter doble J (17 ± 64 vs 14 ± 44 días, p=0.182 y 69 ± 134 y 50 ± 69 días, p=0.92; respectivamente).

Tampoco encontramos diferencias respecto al tipo de donador, obesidad del receptor, alteración de la vía urinaria, o el tener complicación urológica posterior al trasplante.

Evolución en la función del injerto renal durante el seguimiento

Para los grupos con IVU y sin IVU la creatinina sérica basal fue de 1.17 mg/dL y 1.45 mg/dL (p=NS) y al final del seguimiento fue 1.84 mg/dL y 1.72 mg/dL (p=NS), respectivamente; al comparar el delta de cambio de la creatinina basal a la final tampoco se encontraron diferencias significativas (0.7 ± 3 mg/dL y 0.28 ± 3 mg/dL [p=NS]). En términos de tasa de filtrado glomerular estimada por fórmula de CKD-EPI no se encontraron diferencias de manera basal ni al final del seguimiento entre ambos grupos (83 ± 27 vs 78 ± 26 mL/min/1.73m² y 68 ± 28 vs 74 ± 27 mL/min/1.73m² basal y final para el grupo con IVU y sin IVU, respectivamente; p=NS); sin embargo, el delta de cambio del basal al final mostró tendencia a perder más filtrado glomerular en el grupo con IVU (-13 ± 29 vs -1.41 ± 30 mL/min/1.73m², p=0.06) (tabla 3).

	Con IVU n=63				Sin IVU n= 38				P
	Basal	1 año	final	Delta	Basal	1 año	final	Delta	
Cr (mg/dL)	1.17 ± 0.58	1.31 ± 0.6	1.84 ± 3.2	0.7 ± 3	1.45 ± 0.95	1.85±1.8	1.72±3.2	0.28±3.2	NS
CKD-EPI (mL/min/1.73m²)	83 ± 27	74 ± 24	68 ± 28	-13±29	78.3 ±26	72.5±25	74±27	-1.4±30	0.06

Valor de p para la comparación entre deltas de cambio del valor basal al final de seguimiento. P=NS para comparaciones en cualquier otro momento entre grupos con IVU y sin IVU. Los datos se representan como promedio ± desviación estándar.

Disfunción aguda del injerto renal en pacientes secundaria a IVU en algún momento durante el seguimiento.

En total se registraron 132 infecciones de 63 pacientes. La mayoría de los episodios 96 (72%) no se asociaron a disfunción, y en 36 (27%) la infección originó deterioro agudo de la función del injerto renal. Los pacientes que desarrollaron disfunción del injerto asociada a IVU con mayor frecuencia tuvieron diabetes mellitus (8 vs 2%, $p= 0.02$), recibieron transfusiones pre-trasplante (40 vs 29%, $p= 0.001$) y las mujeres tuvieron antecedente de embarazos previos (57 vs 50%, $p=0.001$); además, los pacientes con disfunción desarrollaron con mayor frecuencia más de un episodio de IVU postrasplante (49 vs 28%, $p= 0.003$) (Tabla 4).

TABLA 4. CARACTERÍSTICAS CLINICAS Y DEMOGRAFICAS BASALES DE PACIENTES CON IVU EN ALGUN MOMENTO DEL SEGUIMIENTO CON DISFUNCIÓN DEL INJERTO RENAL.			
variable (133 infecciones)	IVU sin disfunción n=96 (%)	IVU con disfunción n= 37 (%)	p
Edad receptor (años)	30 ± 9	34 ± 9	NS
Genero receptor			NS
Femenino	28 (29%)	14 (38%)	
Masculino	24 (25%)	11 (30%)	
Transfusión pretrasplante	28 (29%)	15 (40%)	0.001
Embarazo	14 (50%)	8 (57%)	0.09
Función lenta	12 (12.5%)	10 (27%)	0.01
Infección recurrente pre-trasplante	9 (9%)	6 (16%)	NS
>1 episodio de IVU postrasplante	27 (28%)	18 (49%)	0.003
Alteración de la vía urinaria pre-TR	9 (9%)	5 (13%)	NS
IVU por gérmenes BLEE	8 (8%)	10 (27%)	0.01
Diabetes mellitus pre- TR	2 (2%)	3 (8%)	0.02
Hiperplasia prostática benigna n (%)	3 (12.5%)	2 (18%)	NS
Antibiótico empírico adecuado n (%)	3 (3%)	3 (8%)	NS

IVU= Infección de vías urinarias. BLEE= Betalactmasa de espectro extendido. TR= Trasplante renal
Los datos se representan como promedio ± desviación estándar o proporción.

IVU durante el primer año post-trasplante renal.

La incidencia de IVU durante el primer año fue de 52% (figura 4), el mayor número de eventos ocurrió en los primeros 100 días posteriores al trasplante renal.

En el grupo con IVU dentro del primer año post-trasplante de forma significativa se observó una mayor proporción de mujeres (45% vs 25%, p=0.03) sin diferencias

en edad, etiología de la enfermedad renal crónica, tipo de terapia sustitutiva, antecedente de embarazos, IVU recurrente pretrasplante, tipo de donador o tiempo de isquemia fría (Tabla 5).

FIGURA 4. Sobrevida libre de infección de vías urinarias durante el primer año post-trasplante.

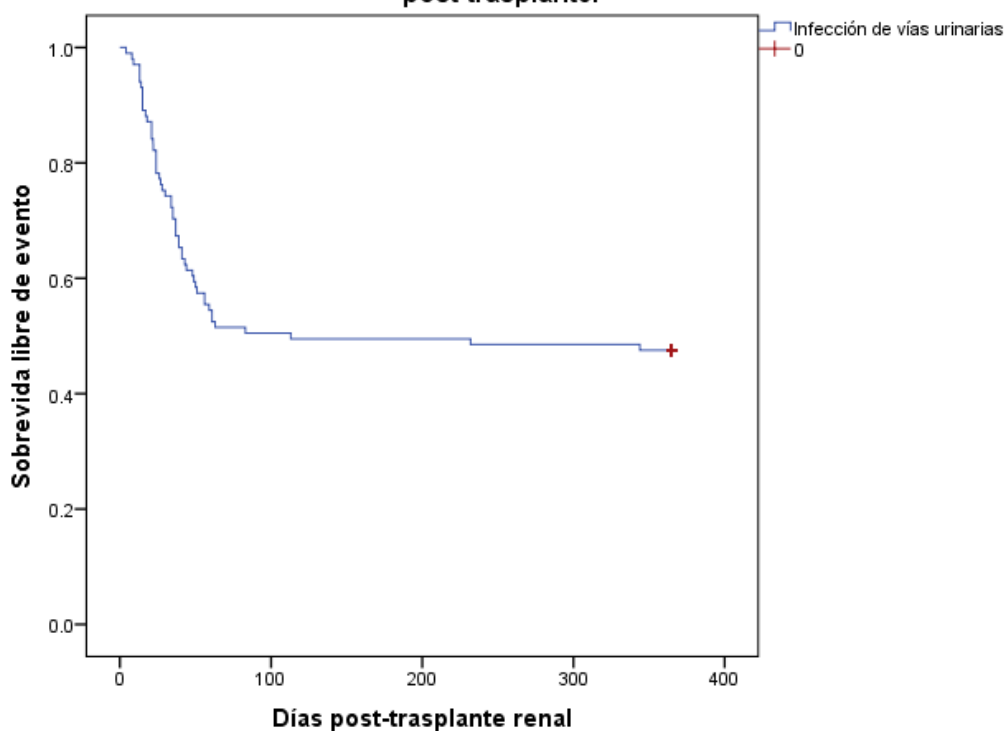


TABLA 5. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS DE PACIENTES QUE DESARROLLARON IVU DURANTE EL PRIMER AÑO POST-TRASPLANTE				
	GLOBAL n 101	GRUPO SIN IVU n 48 (47%)	GRUPO CON IVU n 53 (53%)	p
Edad receptor (años)	31 ± 13	32 ± 14	30 ± 11	NS
Genero receptor				0.034
Masculino	65 (64)	36 (75)	29 (55)	
Femenino	36 (36)	12 (25)	24 (45)	
IMC (kg/m ²)	23 ± 4	23 ± 4	23 ± 4	NS
Diabetes mellitus tipo 2 pretrasplante	7 (7)	5 (11)	2 (4)	NS
Etiología				NS
No determinada	74 (73)	34 (71)	40 (76)	
Glomerulopatía primaria	9 (9)	4 (8)	5 (9)	
Glomerulopatía Secundaria	7 (7)	4 (8)	3 (6)	
Litiasis	3 (3)	1 (2)	2 (4)	
Reflujo	8 (8)	5 (10)	3 (6)	
Terapia sustitutiva				NS
Diálisis Peritoneal	32 (32)	14 (29)	18 (34)	
Hemodiálisis	46 (46)	25 (52)	21 (40)	
Ambas	22 (22)	8 (17)	14 (26)	
Tiempo en diálisis (días)	972 ± 828	1026 ± 650	938 ± 579	NS
Embarazos pretrasplante	18 (50)	7 (58)	11 (46)	NS
IVU recurrente pretrasplante	16 (16)	8 (17)	8 (15)	NS
Alteración anatómica-funcional de la vía urinaria	24 (24)	11 (23)	13 (25)	NS
Tipo de donador				NS
Donador vivo	51 (50)	26 (54)	25 (47)	NS
Donador cadavérico	50 (50)	22 (46)	28 (53)	NS
Tiempo isquemia fría (min)	459 ± 440	427 ± 428	488 ± 451	NS
Riesgo inmunológico alto	26%	12%	14%	NS

IVU= Infección de vías urinarias. IMC= Índice de Masa Corporal.

Los datos se representan como promedio ± desviación estándar o proporción.

En el primer año postrasplante renal, la distribución de los gérmenes aislados fue similar a la del resto del seguimiento. Las infecciones bacterianas fueron la etiología más frecuente con una incidencia de 83% seguida por *Candida* sp en el 16% (n=13). En las infecciones de etiología bacteriana los gérmenes gram negativos fueron aislados en 92% (n=61) y gram positivos en 8% (n=5) de los urocultivos (tabla 6). La bacteria más aislada fue *E. coli* en el 67% de los casos.

TABLA 6. BACTERIAS CAUSALES DE IVU EN EL PRIMER AÑO POST-TRASPLANTE RENAL	
MICROORGANISMOS AISLADOS	EPISODIOS (Incidencia)
<u>Bacterias gram negativas</u>	61 (92%)
<i>Escherichia coli</i>	33 (54%)
<i>Escherichia coli BLEE</i>	8 (13%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (3%)
<i>Klebsiella sp</i>	8 (13%)
<i>Proteus sp</i>	2 (3%)
<i>Enterobacter sp</i>	5 (8%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3 (5%)
<u>Bacterias gram positivas</u>	5 (8%)
Estafilococo coagulasa negativo	1 (20%)
<i>Enterococo sp</i>	4 (80%)

IVU=Infección de vías urinaria. BLEE= Betalactamasas de espectro extendido. Sp= especies.

En la tabla 7 se muestra la sensibilidad de los diferentes gérmenes identificados en los urocultivos de pacientes con IVU dentro del primer año post-trasplante renal, con las siguientes observaciones: 1 de 8 cultivos de *E.coli* BLEE fue probado para fosfomicina, 5 de 8 cultivos de *Klebsiella* sp fueron probados para Piperacilina/Tazobactam y 1 de 8 para colistina, sólo 1 de 5 cultivos de *Enterobacter* sp fue probado para Nitrofurantoína, 1 de 3 cultivos de *A. baumannii* fue probado para Piperacilina/Tazobactam y Tigeciclina.

El germen principal de IVU fue *Escherichia coli*, la cual fue sensible a quinolonas sólo en el 33% y trimetoprim/sulfametoxazol en el 30%, antibióticos frecuentemente usados como terapia empírica o profilaxis. Las cepas de *E. coli* BLEE fueron en el 100% de los casos sensibles a carbapenémicos, colistina y fosfomicina (Tabla 7).

TABLA 7. GERMEN Y SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA OBTENIDA DE UROCULTIVOS DE PACIENTES CON IVU DENTRO DEL PRIMER AÑO POSTRASPLANTE

	<i>E. coli</i> 33 (42%)	<i>E. coli</i> BLEE 8 (10%)	<i>Klebsiella sp.</i> 8 (10%)	<i>Enterobacter</i> sp. 5 (6%)	<i>Enterococo sp.</i> 4 (5%)	<i>A. baumannii</i> 3 (4%)	<i>Proteus sp.</i> 2 (3%)	<i>P. aeruginosa</i> 2 (3%)	<i>Estafilococo</i> - <i>coagulasa</i> - 1 (1%)
QNL	33%	R	29%	100%	50%	33%	100%	100%	100%
CEF 1/2	38%	R	66%	50%	NP	R	100%	R	100%
CEF 3	45%	R	71%	R	NP	R	100%	50%	NP
CEF 4	56%	R	88%	R	NP	33%	100%	50%	NP
CBP	100%	100%	100%	100%	NP	33%	100%	100%	NP
PEN	29%	R	16%	R	33%	R	100%	NP	NP
AG	95%	88%	100%	100%	100%	67%	100%	50%	100%
VANC	NP	NP	NP	NP	100%	NP	NP	NP	NP
PIP/TZ	83%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	NP
NTF	95%	88%	50%	100%	100%	R	R	NP	NP
TMP/SMX	30%	R	R	R	NP	R	100%	NP	100%
COL	100%	NP	100%	NP	NP	NP	NP	NP	NP
AMP/SB	40%	40%	46%	33%	NP	33%	100%	NP	NP
FOSF	100%	100%	100%	NP	NP	NP	NP	NP	NP
CLAR	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	100
TIGE	NP	33%	NP	R	R	100%	NP	NP	NP

IVU= Infección de vías urinarias. E.coli=Escherichia coli. Sp=especie. BLEE=Betalactamasa de espectro extendido. QNL=Quinolona. CEF= Cefalosporina. CBP= Carbapenémico. PEN= Penicilinas. AG= Aminoglucósidos. VANC=Vancomicina. PIP/TZ=Piperacilina tazobactam. NTF= Nitrofurantoina. TMP/SMX= Trimetoprim sulfametoxazol. COL=Colistina.AMP/SB= Ampicilina sulbactam. FOSF=Fosfomicina. CLAR= Claritromicina. TIGE= Tigeciclina.

Una mayor proporción de los pacientes que tuvieron IVU dentro del primer año post-trasplante tuvieron el antecedente de haber requerido colocación de sonda uretrovesical (40 vs 13%, p=0.02) o haber presentado una complicación urológica (30 vs 12%, p=0.03) posterior al trasplante renal.

No hubo diferencia significativa respecto a la duración de la sonda uretrovesical, los días de permanencia del catéter doble J ni la presencia de sobreinmunosupresión (Tabla 8).

TABLA 8. CARACTERÍSTICAS POSTRASPLANTE RENAL DE ACUERDO A IVU EN PRIMER AÑO				
	Población total n=101 (%)	Grupo sin IVU n=48	Grupo con IVU n=53	<i>p</i>
Permanencia de sonda Foley (días)	15 ± 52	23 ± 31	9 ± 5	NS
Duración de catéter JJ (días)	57 ± 98	64 ± 50	52 ± 33	NS
Sobreinmunosupresión	68 (67%)	28 (65%)	40 (80%)	NS
Retardo en la función del injerto	11 (11%)	3 (6%)	8 (15%)	NS
Función lenta del injerto	20 (22%)	5 (10%)	15 (29%)	0.02
Toxicidad crónica	26 (26%)	9 (20%)	17 (35%)	NS
RATI	7 (7%)	1 (2%)	6 (11%)	0.003
RAMA	12 (12%)	2 (4%)	10 (18%)	0.04
Colocación de sonda Foley durante el primer año posterior al trasplante renal	27 (27%)	6 (13%)	21 (40%)	0.002
Complicación urológica postrasplante	22 (22%)	6 (12.5%)	16 (30%)	0.03

IVU= Infección de vías urinarias. RATI= Rechazo agudo tubulointersticial. RAMA= Rechazo agudo mediado por anticuerpos. Los datos se representan como promedio ± desviación estándar o proporción.

La creatinina sérica basal (1 mes post-trasplante) fue de 1.18 mg/dL y 1.2 mg/dL (p=NS) y al final del seguimiento fue 2.1 mg/dL y 1.6 mg/dL (p=NS) para los grupos con IVU y grupo sin IVU dentro del primer año post-trasplante, respectivamente. El delta de cambio de la creatinina basal a la final fue significativamente mayor para el grupo con IVU (0.94 ± 3 vs 0.4 ± 2mg/dL, p=0.05). La tasa de filtrado glomerular

estimada por fórmula de CKD-EPI basal y al final del seguimiento no mostró diferencias entre ambos grupos (84.3 ± 27 vs 79.8 ± 26 mL/min/1.73m² y 69 ± 29 vs 75 ± 26 mL/min/1.73m² para el grupo con IVU y sin IVU, respectivamente; $p = NS$); sin embargo, el delta de cambio del basal al final si fue significativamente mayor en el grupo con IVU (-16 ± 1.6 vs -6.2 ± 3 mL/min/1.73m², $p = 0.02$) (tabla 9).

	Con IVU				Sin IVU				
	Basal	1 año	Final	<u>Delta</u>	Basal	1 año	Final	<u>Delta</u>	<i>p</i>
Cr (mg/dL)	1.18 ± 0.5	1.3 ± 0.6	2.1 ± 4	0.9 ± 3.3	1.2 ± 0.4	1.7 ± 2.6	1.6 ± 2.4	0.4 ± 2	0.05
CKD-EPI (mL/min/1.73m²)	84 ± 27	73 ± 24	68 ± 29	-15.8 ± 1.6	81 ± 23	74 ± 26	75 ± 26	-6.2 ± 2.7	0.02

IVU= Infección de vías urinarias. Cr= creatinina. CKD- EPI= Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Valor de p para la comparación entre deltas de cambio del valor basal al final de seguimiento. P=NS para comparaciones en cualquier otro momento entre grupos con IVU y sin IVU.

Los datos se representan como promedio ± desviación estándar.

Los análisis de supervivencia libre de IVU dentro del 1er año, fueron significativamente mejores para el género masculino (log Rank 0.021), pacientes sin sobreinmunosupresión (log Rank 0.14), los que no desarrollaron complicaciones urológicas (log Rank 0.01), aquellos que no tuvieron función lenta del injerto renal (log Rank 0.007) y los que no requirieron una sonda uretrovesical durante el primer año postrasplante (log Rank 0.0001) (figuras 5-9).

FIGURA 5. Sobrevida libre de Infección de vías urinarias dentro del primer año post-trasplante renal según género.

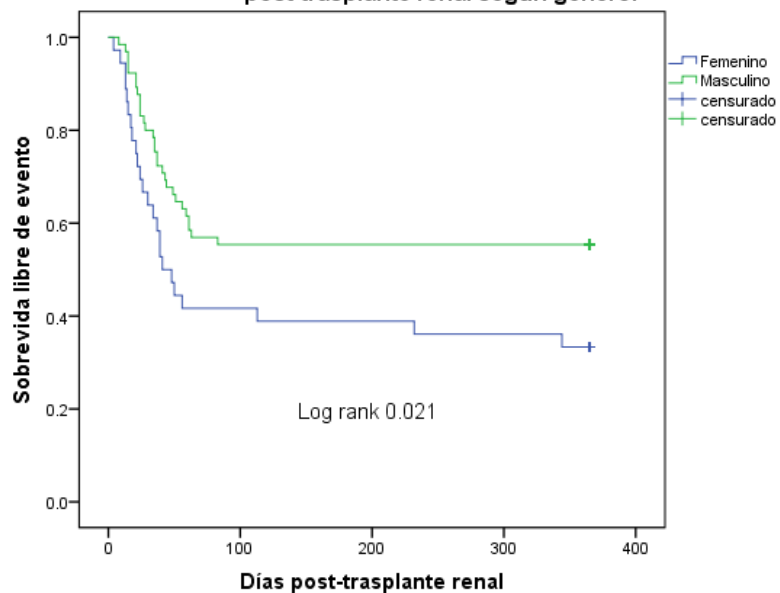


FIGURA 6. Sobrevida libre de Infección de vías urinarias dentro del primer año post-trasplante renal según estado de inmunosupresión.

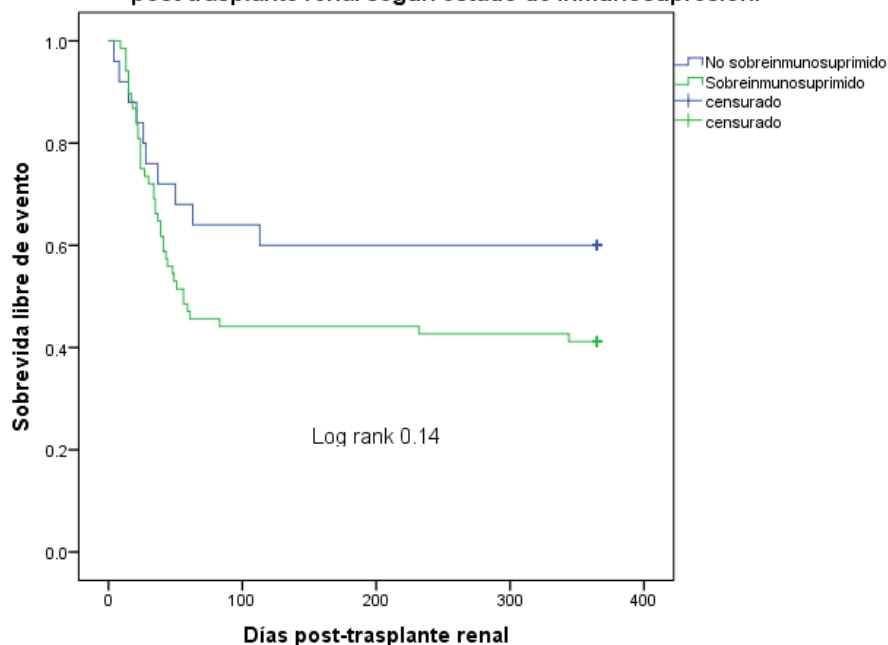


FIGURA 7. Sobrevida libre de Infección de vías urinarias dentro del primer año pos-trasplante renal según complicaciones urológicas.

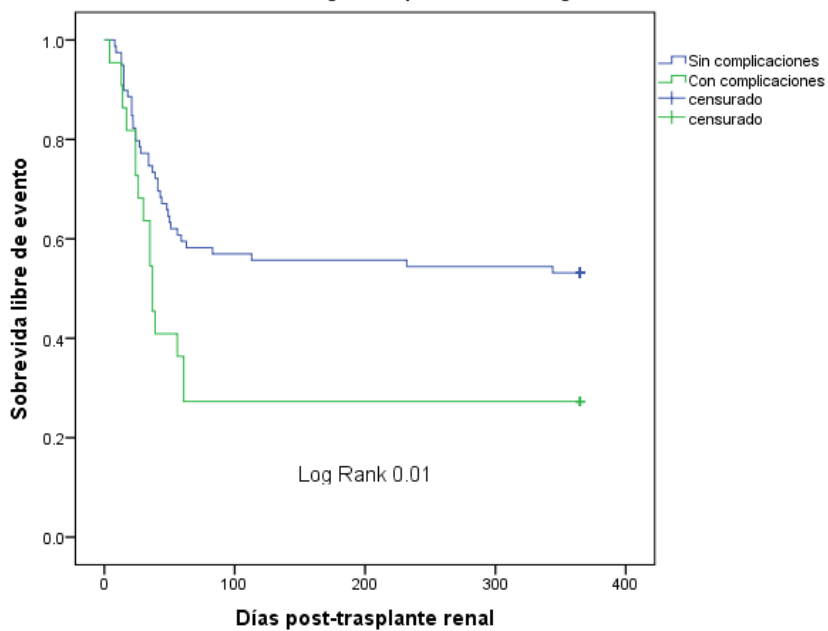


FIGURA 8. Sobrevida libre de Infección de vías urinarias dentro del primer año pos-trasplante renal según función inmediata del injerto renal.

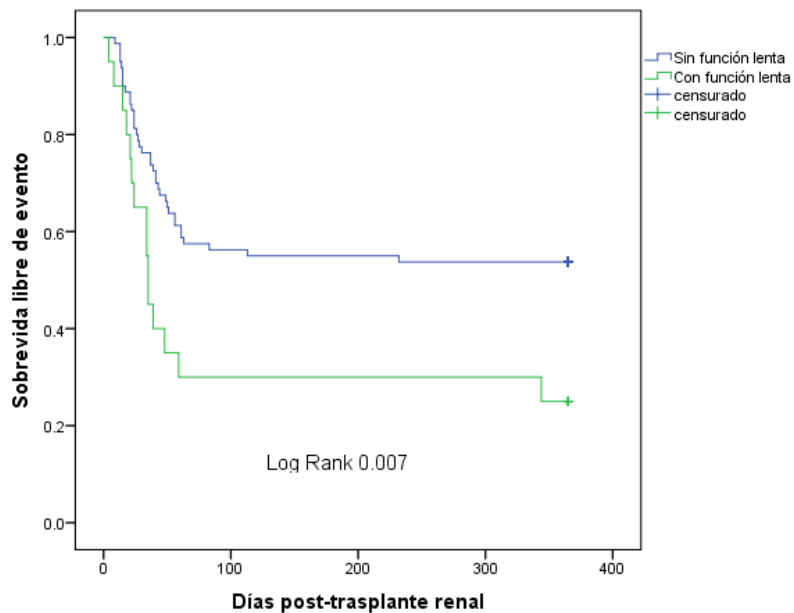
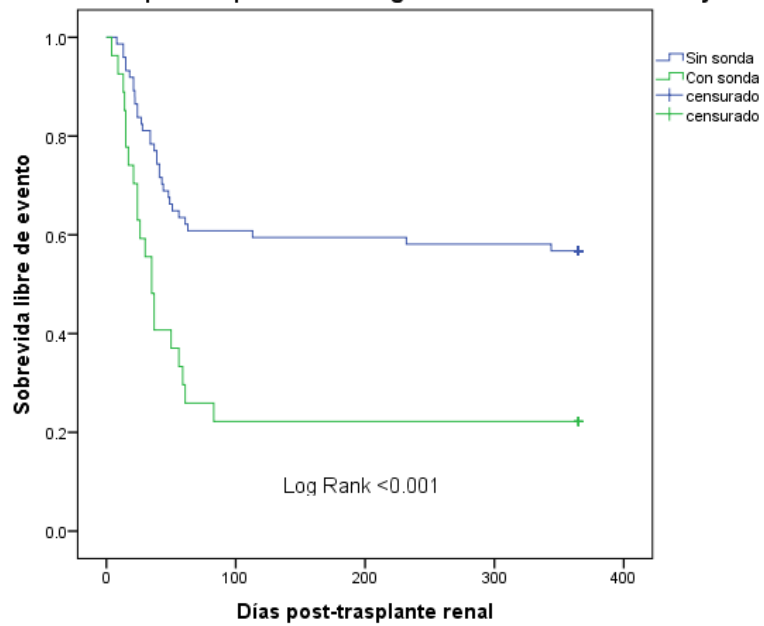


FIGURA 9. Sobrevida libre de Infección de vías urinarias dentro del primer año pos-trasplante renal según necesidad de sonda foley.



PERFIL DE RIESGO PARA IVU

En el análisis de riesgos proporcionales de Cox las variables que confirieron riesgo para desarrollar IVU dentro del 1er año post-trasplante fueron: Género femenino (HR 1.7, IC 95% 1.1-3.1, $p=0.04$), función lenta del injerto (HR 2.0, IC 95% 1.1-3.8, $p= 0.01$), y la colocación de sonda uretrovesical en el primer año (HR 2.4, IC 95% 1.3-4.3, $p= 0.003$); No se encontró significancia estadística en variables como: desarrollo de complicación urológica y sobreinmunosupresión. (Tabla 10)

TABLA 10. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA DE FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLAR IVU DURANTE EL PRIMER AÑO POSTRASPLANTE				
	WALD	HR	IC 95%	<i>p</i>
Género femenino	3.9	1.7	1.1-3.1	0.04
Función lenta del injerto	5.6	2.0	1.1-3.8	0.01
Colocación de sonda uretrovesical durante el primer año PTR	9	2.4	1.3-4.3	0.003
Complicación urológica PTR	0.3	0.7	0.3-1.7	0.5
Sobreinmunosupresión	2.1	1.6	0.8-3.4	0.1

IVU= Infección de vías urinarias. PTR= Postrasplante renal
Resultados obtenidos mediante riesgos proporcionales de Cox

Impacto de la Infección de vías urinarias dentro del 1er año post-trasplante renal sobre la función del injerto renal.

Las variables que se correlacionaron con TFG_e<50 ml/min al final del seguimiento fueron: IVU en el 1er año post-trasplante renal ($r=0.224$, $p=0.002$), IVU por *Escherichia coli* BLEE ($r=0.282$, $p=0.004$), donador cadavérico ($r=0.204$, $p=0.04$), retardo en la función del injerto ($r=0.385$, $p= <0.001$), TFG_e basal <80 ml/min ($r=0.346$, $p=<0.001$) y rechazo celular ($r=0.368$, $p=<0.001$) (Tabla 11).

TABLA 11. VARIABLES ASOCIADAS CON TFGe <50ML/MIN AL FINAL DEL SEGUIMIENTO

VARIABLE	<i>r</i>	<i>p</i>
IVU 1er año postrasplante renal	0.224	0.02
IVU por Escherichia coli BLEE	0.282	0.004
Donador cadavérico	0.204	0.04
Retardo en la función del injerto	0.385	<0.001
TFGe basal <80ml/min	0.346	<0.001
Rechazo celular	0.368	<0.001

IVU= infección de vías urinarias. BLEE= Betalactamasas de espectro extendido. TFGe= tasa de filtrado glomerular estimada por fórmula CKD-EPI. Resultados obtenidos mediante prueba de Spearman

El análisis de regresión logística mostró que de manera independiente la IVU en el primer año post-trasplante renal confiere mayor probabilidad de tener TFGe<50 ml/min al final del seguimiento en los diferentes modelos analizados, modelo 1: IVU en el 1er año post-TR (OR 5.0 IC95% 1.3-17, p=0.02), TFGe basal < 80ml/min (OR 9.0 IC95% 2-39, p=0.003), retardo en la función del injerto (OR 9.1 IC95% 1.9-42.3, p=0.005); modelo 2: IVU en el 1er año post-TR (OR 4.8 IC95% 1.3-17, p=0.01), TFGe basal < 80ml/min (OR 8.9 IC95% 2.3-34.7, p=0.002), IVU por E.coli BLEE (OR 1.8 IC95% 0.4-7.2, p=0.4); y modelo 3: IVU en el 1er año post-TR (OR 7.8 IC95% 1.3-17, p=0.01), TFGe basal < 80ml/min (OR 8.9 IC95% 2.3-34.7, p=0.02), Donador cadavérico (OR 2.7 IC95% 0.8-92, p=0.09) (TABLA 12).

TABLA 12. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA EL DESENLACE TFGe <50ml/min AL FINAL DEL SEGUIMIENTO				
	Wald	OR	IC 95%	p
<u>MODELO 1</u>				
IVU 1er año post-trasplante renal	5.2	5.0	1.3-17	0.02
TFGe basal <80ml/min	8.7	9.0	2.0-39	0.003
Retardo en la función del injerto	7.9	9.1	1.9-42.9	0.005
<u>MODELO 2</u>				
IVU 1er año postrasplante renal	6.0	4.8	1.3-17	0.01
TFGe basal <80ml/min	10.0	8.9	2.3 -34.7	0.002
IVU por Escherichia Coli BLEE	0.6	1.8	0.4-7.2	0.4
<u>MODELO 3</u>				
IVU 1er año post-trasplante renal	6.0	7.8	1.3-17	0.01
TFGe basal <80ml/min	10.0	8.9	2.3-34.7	0.02
Donador cadavérico	2.8	2.7	0.8-9.2	0.09

IVU= infección de vías urinarias. BLEE= betalactamasas de espectro extendido. TFG= tasa de filtrado glomerular. Resultados obtenidos mediante regresión logística. R2 Nagelker 0.290 para el modelo 1, 0.399 para el modelo 2 y 0.290 para el modelo 3.

Las variables que se correlacionan con pérdida de más de 10 ml/min en la TFGe al final del seguimiento fueron: IVU en el 1er año post-TR (r=0.224, p=0.02), Rechazo celular (r=0.730 p=0.06) y rechazo humoral (r=0.255, p=0.03) (Tabla 13).

TABLA 13. VARIABLES ASOCIADAS CON REDUCCIÓN EN LA TASA DE FILTRADO GLOMERULAR >10ml/min AL FINAL DEL SEGUIMIENTO

VARIABLE	<i>r</i>	<i>p</i>
IVU 1er año post-trasplante renal	0.224	0.02
Rechazo celular	0.730	0.06
Rechazo humoral	0.255	0.03

IVU= Infección de vías urinarias
Resultados obtenidos mediante prueba de Spearman

El análisis de regresión logística mostró que de manera independiente la IVU en el primer año post-trasplante renal confiere mayor probabilidad de perder >10 ml/min de TFGe al final del seguimiento (IVU 1er año post-TR renal [OR 4.7 IC95% 1.6-13.7, p=0.04], Rechazo humoral [OR 0.4 IC95% 0.4-3.1, p=0.03], Rechazo celular [OR 3.5 IC95% 0.7-16.6, p=0.01]) (Tabla 14).

TABLA 14. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA LA PRESENCIA DE REDUCCIÓN EN FG>10ML/MIN AL FINAL DEL SEGUIMIENTO.

MODELO 1	Wald	OR	IC 95%	<i>p</i>
IVU 1er año post-trasplante renal	6.7	4.7	1.-13.7	0.004
Rechazo celular	2.5	3.5	0.7 – 16.6	0.01
Rechazo humoral	0.7	0.4	0.4 -3.1	0.03

IVU= infección de vías urinarias
Resultados obtenidos mediante regresión logística. R2 de Nangelker 0.171.

DISCUSIÓN

1.- Incidencia de IVU.

Este estudio demuestra varias observaciones clínicas importantes, que tienen un impacto directo sobre el manejo actual de pacientes receptores de trasplante renal. Primero, demuestra que la infección de la vía urinaria es una complicación frecuente en esta población, sobre todo durante el primer año posterior al trasplante renal, donde en nuestro centro encontramos una incidencia de 51% durante el primer año y 62% en un seguimiento promedio de 726 ± 379 días postrasplante. Estos hallazgos son compartidos en publicaciones a nivel mundial que reportan que cerca de 80% de los receptores de trasplante renal tienen al menos un episodio de infección (cualquier sitio) durante el primer año, siendo el sitio de infección más común la vía urinaria, con una incidencia reportada que varía de 35% a 60% en varias series ^{19, 20, 21}.

Comparando nuestros resultados con otros estudios en población mexicana, Sorto y cols., reportaron un 35.8% de IVU durante el primer año después del trasplante renal. Figueroa y su grupo de estudio incluyeron a 143 pacientes e identificaron 84 episodios de IVU en 52 receptores de trasplante renal, siendo la prevalencia de 36.36%^{22, 23}. Es posible que la incidencia menor en dichos estudios se deba a un apego estricto al protocolo de trasplante renal de la institución en donde todos los pacientes deben recibir tratamiento profiláctico para IVU, iniciando entre el tercer y quinto día postrasplante y se mantiene en los tres primeros meses postrasplante.

Siendo el trimetoprim-sulfametoxazol el antibiótico sugerido por la prevención adicional de infecciones por *Pneumocystis jirovecii*, esto asumiendo que la sensibilidad del principal patógeno reportado en sus trabajos es alta a tal antibiótico.

2.- Factores de riesgo para IVU.

Muchos de los factores de riesgo para IVU postrasplante renal en nuestro estudio identificados mediante análisis multivariado, están relacionados al huésped y son los mismos que para la población general. En nuestra población, observamos una incidencia más alta de IVU postrasplante en receptores de género femenino a pesar de la mayor prevalencia de hombres en el programa de pacientes trasplantados; este hallazgo ha sido ampliamente descrito en población trasplantada y no trasplantada, la relación entre género e IVU está supeditada a condiciones anatómicas propias de género (uretra más corta y la proximidad del meato uretral al introito vaginal y región perianal) y a una susceptibilidad mayor para colonización vaginal con uropatógenos ^{14, 24}. Identificamos la colocación de sonda uretrovesical como otro factor de riesgo descrito en todas las poblaciones pero con importancia mayor en el subgrupo receptor de trasplante renal por el estado de inmunosupresión que condiciona una variedad más amplia de gérmenes implicados y generalmente organismos MDR. En este respecto se ha demostrado que poco después de la inserción de la sonda, comienza la formación de biopelículas compuestas por grupos de microorganismos que sintetizan y secretan

una matriz extracelular en la superficie interna y externa del catéter urinario, lo cual se asocia con poca penetración de los antibióticos y con crecimiento lento de los microorganismos, disminuyendo los efectos de muchos antimicrobianos ²⁵.

Diversos autores han evaluado los factores de riesgo relacionados a IVU por catéter uretrovesical en la población general e identifican al género femenino, la senilidad, la duración de la sonda (el riesgo de IVU aumenta aproximadamente 5% con cada día de permanencia de una sonda urinaria) y la falla al mantener un sistema cerrado, como principales ²⁶.

En esta investigación identificamos otros factores de riesgo propios del paciente trasplantado, como la función lenta del injerto que podría estar en relación a lo comentado con anterioridad, es decir, relacionado a una mayor duración de la sonda uretrovesical con intención de medición del volumen y determinación de componentes urinarios como parte de la vigilancia de la evolución del injerto renal.

Los factores de riesgo que han sido identificados en otras series se describen a continuación: en el estudio de Lyerová y cols., analizaron 77 pacientes con complicaciones urológicas postrasplante y demostraron que la incidencia de IVU era más alta en ellos (78% vs 42%, $p < 0.001$) y la sobrevida del injerto renal menor en este grupo (sobrevida del injerto a 5 años 0.6 vs 0.82, $p < 0.01$) ^{27, 28}. Chuang y cols., identificaron el sexo femenino, alteración anatómica y/o funcional de la vía urinaria, donador cadavérico, y uso de azatioprina como factores de riesgo ²⁹.

En otro estudio, Rabkin y su grupo, mostraron que el retiro temprano de la sonda uretrovesical disminuía la incidencia de IVU entre receptores de trasplante renal ³⁰. Sin embargo tal disminución no pudo ser reproducida en otros estudios ^{31, 32}.

Otros trabajos que han vinculado episodios de rechazo agudo e IVU, mantienen esto como un tema controversial, convergen en que el proceso del trasplante y la inmunosupresión subsecuente para la prevención y el tratamiento de rechazo aumentan el riesgo de infección y por otro lado, la infección puede desencadenar una respuesta inmunoestimulante contra aloantígenos que incrementa el riesgo para rechazo agudo ³³. Un estudio mostró que las biopsias tomadas en el contexto de IVU frecuentemente muestran infiltración mononuclear y tubulitis linfocítica que puede reflejar rechazo agudo precipitado por la infección ³⁴.

3.- Profilaxis y agentes causales.

Aunque la mayoría de nuestros pacientes posterior al trasplante recibieron profilaxis con antibiótico (generalmente una cefalosporina de tercera generación o en menor proporción trimetoprim sulfametoxazol), el tiempo de prescripción no excedió el mes y esto no se asoció con disminución en el riesgo de desarrollar IVU. Muy pocos estudios han evaluado la eficacia de la profilaxis con antibióticos en IVU postrasplante³⁵ y los lineamientos para esta población han sido recientemente publicados, con algunas recomendaciones que no aplican para todos los centros, debido a la distinta susceptibilidad antimicrobiana.

En un metaanálisis conducido por Green y cols, en donde se comparó la profilaxis con antibiótico vs. placebo, no intervención o distintos antibióticos en receptores de trasplante renal, todos iniciaron en el postoperatorio y continuaron por un mes durante los primeros 6 meses del trasplante. El desenlace fue pérdida del injerto. No hubo diferencia en este resultado (riesgo relativo 0.99, 95%, intervalo de confianza 0.91-1.81). Identificaron que la prescripción de antibiótico disminuyó el riesgo de desarrollar bacteriuria asintomática/sintomática en 60% (RR 0.41, 95% CI 0.31-0.56; 3 estudios) y el riesgo de desarrollar sepsis con bacteriemia 87% (RR 0.13, 95% CI 0.02-0.7). El desarrollo de IVU no fue reportado ¹⁰.

En el seguimiento completo registramos 113 infecciones y *Escherichia coli* fue el germen más comúnmente aislado en los pacientes receptores de trasplante renal. En el análisis de sensibilidad antimicrobiana para este germen la nitrofurantoina y la fosfomicina tuvieron una distribución porcentual de 95% y 100% respectivamente. Todos los episodios de IVU independientemente del germen fueron tratados de forma exitosa. En nuestro subgrupo que desarrolló IVU durante el primer año posterior al trasplante el 92% de los gérmenes fueron gram negativos y *Escherichia coli* no productora de BLE, dio cuenta de 54%, de estas, únicamente el 33% fueron sensibles a quinolonas, la sensibilidad para cefalosporinas y TMP/SMX fue de 38% y 30% respectivamente, esto adquiere importancia debido a que son antibióticos frecuentemente elegidos para profilaxis o tratamiento empírico y podría explicar la incidencia alta de IVU durante el primer año en nuestra población.

Estos hallazgos señalan la necesidad de reevaluar el esquema de profilaxis, tanto sobre utilidad como adecuación de acuerdo a la sensibilidad de nuestro centro, toda vez considerando los efectos sobre la función del injerto renal descritos en este estudio y la cada vez más alta tasa de resistencia de los uropatógenos.

Han sido evaluados los factores asociados a resistencia por distintos autores. En el estudio de Arslan y cols., se aislaron 611 gérmenes gram negativos de estos 290 correspondieron a IVU complicada, *Escherichia coli* fue el germen aislado en el 78% de los casos y 38% de estas cepas fueron resistentes a ciprofloxacino. En el análisis multivariado, la edad mayor a 50 años, el uso de ciprofloxacino más de una vez en el último año y la presencia de IVU complicada fueron asociadas con resistencia a ciprofloxacino. Otro hallazgo importante fue que en pacientes que habían recibido ciprofloxacino la detección de *E. coli* BLEE fue dos veces mayor que quienes no lo habían recibido ³⁶. En el estudio de Kawecki y cols., se incluyeron 295 pacientes adultos receptores de trasplante renal y fueron seguidos de forma prospectiva para el desarrollo de IVU durante los primeros 4 años después de la cirugía. En total se identificaron 582 gérmenes de 245 pacientes durante el primer mes del trasplante. Entre las bacterias aisladas (n=291) las más frecuentes fueron gram negativas, predominantemente *Serratia marcescens* (32.3%) y *Enterobacter cloacae* (14.6%).

Cepas productoras de BLEE fueron aisladas en 52.5% de los casos. Las bacterias gram positivas comprendieron el 35.7%, más frecuentemente *Enterococo* resistente a vancomicina (ERV 11%). Se reportaron cepas de hongos en 23 casos

(7.9%). Ellos atribuyen este incremento en la proporción de bacterias MDR debido al uso frecuente de ceftriaxona para profilaxis bacteriana perioperatoria ^{37, 38}.

4.- Impacto sobre la función del injerto renal.

Existe controversia sobre el impacto que la infección urinaria tiene sobre la supervivencia y función del injerto renal. En el análisis univariado las características que se asociaron con disfunción aguda del injerto renal en pacientes con IVU fueron: transfusión pretrasplante, función lenta del injerto renal, más de un episodio de IVU postrasplante, IVU por *E.coli* BLEE y pacientes con diabetes mellitus pretrasplante.

En nuestra población se identificó que los pacientes con IVU mostraban deterioro de la TFG_e (<50ml/min al final del seguimiento), encontrando que el desarrollo de IVU en el primer año postrasplante, es el factor de riesgo que confiere mayor probabilidad de tal desenlace. Sin embargo consideramos que la función del injerto a largo plazo es el resultado de múltiples parámetros que incluye componentes inmunes y no inmunes, de modo que la asociación de factores independientes y no la intervención de uno solo, es lo que repercute en los resultados a largo plazo.

A la fecha ningún estudio ha sido específicamente dirigido a evaluar el impacto de infección de la vía urinaria sobre los resultados del injerto renal.

Se ha explicado en parte, por un incremento del riesgo de infecciones urinarias en pacientes postrasplantados debido a inmunosupresión; adicionalmente, en la etapa peritrasplante son sometidos a instrumentación de la vía urinaria, incluyendo catéteres ureterales (insertados al momento del trasplante para prevenir fugas o

estenosis en el sitio de la anastomosis vesicoureteral) y prolongada cateterización de la vía urinaria, todos los anteriores procedimientos invasivos con potencial de desarrollo de cicatrices renales durante los episodios de pielonefritis y una reducción subsecuente en la masa de nefronas funcionales ²⁷.

Gyral y cols., encontraron que la pielonefritis temprana del injerto estuvo significativamente asociada con un incremento de la tasa de pérdida del injerto renal ¹³. Abbot y cols., identificaron el mismo desenlace en una gran cohorte, en IVU tardía ⁶. En un estudio reciente conducido por Ariza y cols., con una muestra de 101 pacientes quienes desarrollaron IVU durante el primer año posterior al trasplante no hubo asociación significativa entre IVU y rechazo del injerto o mortalidad. Sin embargo la tasa de filtrado glomerular, medida por estudios nucleares con iotalamato al final del seguimiento fue significativamente más bajo entre los receptores renales que desarrollaron al menos una IVU comparado con aquellos sin IVU ($p=0.04$). No hubo diferencia significativa en la sobrevida del injerto entre el grupo con IVU y aquellos sin IVU (HR: 0.82, 95% IC 0.17-3.91; $p= 0.79$) aun con episodios recurrentes ¹⁴.

Finalmente el estudio de Lim y cols., en donde evaluaron los factores de riesgo y el impacto sobre la función del injerto en 344 pacientes receptores de trasplante renal, observaron que la IVU aceleró la tasa de disminución del filtrado glomerular con efectos negativos sobre el pronóstico a largo plazo ¹⁵.

Por tanto considerando los efectos de la IVU durante el primer año en la reducción de TFG, el tratamiento adecuado de todos los eventos pero sobre todo en este

periodo para prevenir la infección es esencial para prolongar la supervivencia del injerto especialmente en mujeres, en aquellos que tengan función lenta del injerto y los que requieran colocación de sonda durante el primer año postrasplante.

Por otro lado, después del trasplante renal, todos los pacientes reciben medicamentos inmunosupresores para prevenir rechazo. En años recientes, varias combinaciones han sido usadas y algunos estudios han encontrado una asociación entre fármacos inmunosupresores y el desarrollo de IVU ³²; sin embargo, nuestro análisis no permite mostrar que alguno de los inmunosupresores es de mayor riesgo para este desenlace. Otra consideración es que podría corresponder a una reducción en la dosis de fármacos inmunosupresores durante las infecciones con riesgo de desarrollo de rechazo agudo/crónico o subclínico que tendría impacto directo sobre la función a largo plazo del injerto renal ^{39, 40}.

Este estudio tiene limitaciones inherentes relacionadas al diseño retrospectivo, con la perspectiva de un único centro. No hacemos diferencia entre recaída vs reinfección con otros gérmenes lo cual puede tener otros factores de riesgo. Además los resultados del cultivo y la susceptibilidad antimicrobiana no estuvieron disponibles en muchos casos.

La elevada prevalencia, los costos que implican tanto la terapia antimicrobiana como las hospitalizaciones por IVU complicada, obligan a un replanteamiento en el protocolo de seguimiento, escrutinio y profilaxis (tanto en la selección del fármaco como en la duración de esta intervención). El conocimiento de los factores de riesgo asociados es fundamental para emprender dichos cambios

CONCLUSIONES

La incidencia de IVU durante el primer año postrasplante en nuestro centro es alta, en comparación con otros trabajos realizados en población mexicana. Los factores de riesgo independientes para desarrollo de IVU durante el primer fueron: sexo femenino del receptor, función lenta del injerto renal y colocación de sonda uretrovesical durante el primer año postrasplante. El germen que se aisló con mayor frecuencia en los dos periodos de análisis fue *Escherichia coli*, con sensibilidad baja a quinolonas y cefalosporinas. La infección urinaria en el primer año posterior al trasplante renal se asoció a disminución en la función del injerto, con una tasa de filtrado glomerular al final del seguimiento <50%.

RECOMENDACIONES

Cada centro tiene la responsabilidad de analizar su casuística, detectar los factores de riesgo asociados a IVU y tomar las medidas pertinentes para su reducción/eliminación.

En nuestro centro la IVU postrasplante es una complicación frecuente, con una incidencia que supera lo reportado por otros estudios en población mexicana, y a pesar de los resultados en otros estudios, en el presente trabajo este desenlace está relacionado a deterioro de la función del injerto renal. La principal causa detectable es una necesidad de mejorar medidas encaminadas a la prevención, optimizar la profilaxis y el tratamiento antimicrobiano empírico de episodios de IVU basado en la información de sensibilidad para cada germen reportada en este hospital, considerando que ésta es dinámica y obliga a reevaluaciones frecuentes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. USRDS 2014 Report. Accessed online www.usrds.org/2014
2. NA. Anastasopoulos, E Dounousi, et.al. The Spectrum of Infectious Diseases in Kidney Transplantation: A Review of the Classification, Pathogens and Clinical Manifestations. *In Vivo.* 2015 07-08; 29(4):415-422.
3. Snyder JJ, Israni AK, Peng Y, Zhang L, Simon TA, Kasiske BL. Rates of first infection following kidney transplant in the United States. *Kidney Int.* 2009; 75: 317-26.
4. Vidal E, et al. Management of urinary tract infection in solid organ transplant recipients: Consensus statement of the Group for the Study of Infection in Transplant Recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015
5. Lindsay E. Nicolle. Urinary Tract Infections in Special Populations Diabetes, Renal Transplant, HIV Infection, and Spinal Cord Injury. *Infect Dis Clin N Am.* 2014; 28: 91–104
6. Abbott KC, Swanson SJ, Richter ER, Bohen EM, Agodoa LY, Peters TG, Barbour G, Lipnick R, Cruess DF: Late urinary tract infection after renal transplantation in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2004; 44: 353–362,
7. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9: S1–S155.

8. Safdar N, Slattery WR, Knasinski V, Gangnon RE, Li Z, Pirsch JD, Andes D: Predictors and outcomes of candiduria in renal transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1413–1421.
9. Eugen Domann, George Hong, Corinna Watzel, Can Imirzalioglu, Torsten ain, Hamid Hossain, et al. Culture-Independent Identification of Pathogenic Bacteria and Polymicrobial Infections in the Genitourinary Tract of Renal Transplant Recipients. *J. Clin. Microbiol. Dec. 2003; Vol. 41, (12): 5500–5510.*
10. Green H, Rahaminov R, Goldberg E, et al. Consequences of treated versus untreated asymptomatic bacteriuria in the first year following kidney transplantation: retrospective observational study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013; 32: 127–31.
11. Fiorante S, Fernandez-Ruiz M, Lopez-Medrano F, et al. Acute graft pyelonephritis in renal transplant recipients: incidence, risk factors and long-term outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1065–73.
12. Carlos Cervera, Laura Linares, Germán Bou. Et al., Multidrug-resistant bacterial infection in solid organ transplant recipients. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012; 30(Supl 2):40-48
13. Giral M, Pascuariello G, Karam G, et al. Acute graft pyelonephritis and long-term kidney allograft outcome. *Kidney Int* 2002; 61: 1880
14. Ariza-Heredia. et al., Urinary tract infections in kidney transplant recipients: Role of gender, urologic abnormalities, and antimicrobial prophylaxis. *Ann Transplant*, 2013: 18: 195-204

15. Lim JH, Cho JH et.al. Risk Factors for Recurrent Urinary Tract Infection in Kidney Transplant Recipients. Transplantation Proceedings. 2013; 45, 1584–1589.
16. H. Green, R. Rahamimov, U. Gafter, L. Leibovitci, M. Paul. Antibiotic prophylaxis for urinary tract infections in renal transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. Transpl Infect Dis 2011; 13: 441–447.
17. Parapiboon W, Ingsathit A, Disthabanchong S, et al. Impact of early ureteric stent removal and cost-benefit analysis in kidney transplant recipients: results of a randomized controlled study. Transplant Proc 2012; 44:737–9
18. Camargo L.F., Esteves A.B.A, Ulisses L.R.S, et al., Urinary Tract Infection in Renal Transplant Recipients: Incidence, Risk Factors, and Impact on Graft Function. Transplantation Proceedings.2014; 46, 1757-1759.
19. Markus Giessing. Urinary tract infection in renal transplantation. Arab Journal of Urology. 2012; 10: 162-168.
20. K.O. Memikoglu, K. Keven, S., S., engül, Z. Soykaçaci, S., Ertürk, B. Erbay. Urinary Tract Infections Following Renal Transplantation:A Single-Center Experience. Transplantation Proceedings. 2007; 39: 3131–3134
21. Alangaden G. Urinary tract infections in renal transplant recipients. Curr Infect dis rep. 2007; 9:475
22. R. Sorto, S.S. Irizar, G. Delgadillo, J. Alberú, et al: Risk Factors for Urinary Tract Infections During the First Year After Kidney Transplantation. Transplantation Proceedings. 2010; 42, 280–281.

23. Figueroa-S, Arreola J.M, Morales Buenrostro L.E. Factores de riesgo para infección de vías urinarias en el periodo postrasplante renal temprano. Revista Mexicana de Trasplantes. 2012; Vol. 1 (1): 21-28.
24. Veroux M, Giuffrida G, Corona D, et al: Infective complications in renal allograft recipients: epidemiology and outcome. Transplant Proc. 2008; 40:1873
25. Chenoweth C, Gould C, Saint S. Diagnosis, Management, and Prevention of Catheter- Associated Urinary Tract Infections. Infect Dis Clin N Am. 2014; 28:105–119
26. Barbadoro P, Labricciosa F, Recanatini C, et al: Catheter-associated urinary tract infection: Role of the setting of catheter insertion. American Journal of Infection Control. 2015; 43: 707-10
27. Lyerova L, Lacha J, Skibova J et al: Urinary tract infection in patients with urological complications after renal transplantation with respect to long-term function and allograft survival. Ann Transplant, 2001; 6(2): 19–20
28. Pazik J, Wazna E, Lewandowski Z et al: Factors predisposing to urinary tract infections in adult kidney allograft recipients with lower urinary tract reconstruction. Transplant Proc, 2009; 41(8): 3039–42,
29. Chuang P, Parikh C, Langone A, et al: Urinary tract infections after renal transplantation: a retrospective review at two US transplant centers. Clin Transplant. 2005; 19:230

30. Rabkin DG, Stifelman MD, Birkhoff J, et al: Early catheter removal decreases incidence of urinary tract infections in renal transplant recipients. Transplant Proc. 1998; 30:4314,
31. Takai K, Aoki A, Suga A, et al: Urinary tract infections following renal transplantation. Transplant Proc. 1998; 30:3140
32. de Souza RM, Olsburgh J: Urinary tract infection in the renal transplant patient. Nat Clin Pract Nephrol. 2008; 4:252,
33. Audard V, Amor M, Desvaux D, et al. Acute graft pyelonephritis: a potential cause of acute graft rejection in renal transplant. Transplantation. 2005;80:1128–1130
34. Luciano Espinheira Fonseca, Jr, Ron Shapiro, Parmjeet et al. Occurrence of Urinary Tract Infection in Patients with Renal Allograft Biopsies Showing Neutrophilic Tubulitis. Mod Pathol 2003;16(4):281–285
35. Wolters H, Palmes D., Lordugin E. Antibiotic Prophylaxis at Urinary Catheter Removal Prevents Urinary Tract Infection After Kidney Transplantation. Transplantation Proceedings. 2014; 46: 3463-3465
36. Arslan H, Özlem Kurt Azap, Önder Ergönul et al., Risk factors for ciprofloxacin resistance among Escherichia coli strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2005; 56, 914–918

- 37.D. Kawecki, A. Kwiatkowski, A. Sawicka-Grzelak, et al. Urinary Tract Infections in the Early Posttransplant Period After Kidney Transplantation: Etiologic Agents and Their Susceptibility. *Transplantation Proceedings*. 2011; 43: 2991–2993
- 38.M. Bodro, et al. Impact of Antibiotic Resistance on the Development of Recurrent and Relapsing Symptomatic Urinary Tract Infection in Kidney Recipients. *American Journal of Transplantation* 2015; 15: 1021–1027
39. Janeway CJ: The immune system evolved to discriminate infectious nonself from non infectious self. *Immunol Today*.1992; 1:11–16,
40. Bertram L. Kasiskea, Robert S. Gastonb, Sita Gourishankarc, et al: Long-Term Deterioration of Kidney Allograft Function. *American Journal of Transplantation* 2005; 5: 1405–1414