



• • • **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
IGNACIO CHÁVEZ**

FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE INFECCIONES DE VÍAS URINARIAS
EN EL PRIMER AÑO POST-TRASPLANTE Y SU IMPACTO EN EL INJERTO RENAL.

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER:
TÍTULO DE ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA**

PRESENTA:

Dr. Benjamín Mora Mendoza
Residente de tercer año de Nefrología INCICH

ASESOR DE TESIS:

Dr. César Flores Gama
Médico adscrito al Departamento de Nefrología INCICH



México, D.F Agosto 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.

Dr. José Fernando Guadalajara Boo
Director de Enseñanza
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Dra. Magdalena Madero Rovalo
Jefa del Departamento de Nefrología
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Dr. César Flores Gama
Médico adscrito al Departamento de Nefrología
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

ÍNDICE

I. RESUMEN.

II. INTRODUCCIÓN.

III. PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN.

IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

V. HIPÓTESIS.

VI. OBJETIVOS.

1. Objetivo primario.
2. Objetivos secundarios.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS.

1. Diseño del estudio.
2. Población de estudio.
3. Criterios de selección.
4. Descripción general del estudio.
5. Análisis estadístico.
6. Consideraciones éticas.

VIII. RESULTADOS.

IX. DISCUSIÓN.

X. CONCLUSIONES.

XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

I. RESUMEN.

Introducción. El trasplante renal es la mejor opción terapéutica para los pacientes con enfermedad renal crónica, sin embargo, las complicaciones infecciosas asociadas a la inmunosupresión constituyen la segunda causa de mortalidad conocida en esta población. Las infecciones de vías urinarias son la complicaciones infecciosa más frecuente en el postrasplante renal, de acuerdo a lo referido en la literatura mundial pueden impactar de forma negativa en la sobrevida del paciente, del injerto y en la frecuencia de eventos de rechazo. Los factores de riesgo clásicos que se han descrito para desarrollar esta entidad incluyen el género femenino, glomerulonefritis o uropatía como etiología de la enfermedad renal crónica, donante fallecido, haber recibido timoglobulina, ser portador de Diabetes mellitus, así como la colocación de catéter ureteral.

Justificación. La información disponible en nuestro país es limitada con respecto a las infecciones de vías urinarias posterior al trasplante renal, hasta la fecha en nuestro instituto no se ha realizado un estudio que haya evaluado la epidemiología y factores de riesgo asociados a dicha entidad, por lo que el objetivo de nuestro estudio fue identificar los factores de riesgo para desarrollar infección de vías urinarias en el primer año postrasplante y la información que se obtenga puede servir de preambulo para diseñar otros estudios subsecuentes de forma prospectiva.

Material y métodos. Se revisó de forma retrospectiva la cohorte de pacientes que recibieron un injerto renal del 01 de enero del 2012 al 31 de diciembre del 2014 en el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", se incluyeron en el análisis a todos los receptores que cumplieran con los criterios de selección, se consideraron estadísticamente significativas las variables con $p < 0.05$ y el análisis estadístico se llevó a cabo con el paquete Stata-SE V 12.1.

Resultados. En el periodo de estudio se realizaron 107 trasplantes renales pero para el análisis final se incluyeron solamente 104 pacientes. Se presentaron 48 episodios de infección de vías urinarias en 29 pacientes con una incidencia del 46.6%. El principal agente causal fue *Escherichia coli* y en segundo lugar *Klebsiella pneumoniae*. El género femenino y la colocación intraoperatoria de catéter ureteral fueron los únicos factores de riesgo que resultaron estadísticamente significativos en el análisis multivariado. En cuanto a su impacto no se encontró diferencia en cuanto a la sobrevida del paciente, del injerto, permanecer libre de eventos de rechazo y de hospitalización entre los grupos que tuvieron o no infección de vías urinarias. Presentar un evento grave de infección de vías urinarias en los primeros 100 días posterior al trasplante fue un factor de riesgo independiente para hospitalización.

Conclusión. La epidemiología de los eventos de infección de vías urinarias en nuestro instituto es similar a lo que está reportado en la literatura mundial. A diferencia de otros centros donde se coloca de forma rutinaria un catéter ureteral de forma intraoperatoria, en nuestro instituto se pudo analizar esta variable resultado un factor de riesgo, junto con el género femenino para desarrollar infección de vías urinarias.

II. INTRODUCCIÓN.

El trasplante renal constituye la mejor opción terapéutica para los pacientes con enfermedad renal crónica, sin embargo, los receptores de un injerto renal no están libres de complicaciones como rechazo, infecciones y neoplasias. En el primer año postrasplante las infecciones representan un verdadero reto terapéutico y de forma global constituyen la segunda causa conocida de muerte en esta población, solamente después de los eventos cardiovasculares¹.

Las infecciones de vías urinarias (IVUs) son la complicación infecciosa más común en los pacientes con trasplante renal con una incidencia que varía ampliamente en la literatura, reportándose entre el 23 y 75%^{2, 3}, lo cual puede deberse tanto a los brotes locales, estrategias antibióticas y periodo de seguimiento, así como a la variabilidad en las definiciones y criterios diagnósticos de esta condición. A este respecto, de acuerdo con las guías americanas de la sociedad de enfermedades infecciosas (IDSA, por sus siglas en inglés), se define infección de vías urinarias como la cuantificación de un germen en $\geq 10^5$ unidades formadoras de colonias (UFC) en una muestra de orina tomada de forma apropiada, siempre y cuando haya síntomas y/o signos de infección de vías urinarias; de lo contrario, se trata de una bacteriuria asintomática⁴.

En México el Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas “Salvador Zubirán” reportó en el año 2010 una incidencia del 35.8% durante el primer año de su población postrasplante renal⁵, aunque cabe señalar que su definición operativa incluyó también a las bacteriurias asintomáticas.

Las infecciones de vías urinarias en el paciente trasplantado tienen implicaciones relevantes, ya que se pueden asociar con bacteremia y ser tributarias de hospitalización. La naturaleza recurrente de este problema obliga al uso de múltiples cursos de antibióticos, lo cual no solamente implica un incremento en los costos, sino que también puede resultar en modificaciones en las resistencias bacterianas y niveles erráticos de los inmunosupresores⁶. Se ha reportado en algunas series que estos eventos impactan de forma negativa en la frecuencia de episodios de disfunción del injerto⁷, pérdida del injerto^{8,9} y mortalidad^{10,11}. Aunque esto no está del todo claro ya que otros grupos de estudio no han encontrado una mayor frecuencia de desenlaces adversos¹².

De forma global los gérmenes causales de estas infecciones son similares a los de la población general¹³, siendo principalmente por *Escherichia coli* y otras enterobacterias

como *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*; *enterococcus faecalis*, *enterococcus sp* y hongos como *Cándida sp*. Sin embargo, en los pacientes con trasplante renal también se deben considerar otros agentes potenciales como *Mycoplasma hominis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Polioma virus*, *virus JC* y *adenovirus*¹⁴.

Se han descrito múltiples factores de riesgo para el desarrollo de infección de vías urinarias en receptores de trasplante renal, los cuales se pueden agrupar en relacionados al propio receptor como el género femenino, edad avanzada y ser portador de Diabetes mellitus; así como los inherentes al tipo de injerto y procedimiento quirúrgico, entre los que destaca la colocación de catéter ureteral, donador cadavérico, uso de catéter vesical e infección por citomegalovirus.

Los factores que se mencionan con significancia estadística en la literatura incluyen: género femenino¹⁵, si la etiología de la enfermedad renal del receptor fue por glomerulonefritis o por alteraciones urológicas¹⁶, Diabetes mellitus¹⁷, terapia de sustitución de la función renal previo al trasplante con hemodiálisis por un periodo prolongado¹⁸, injerto de donador fallecido^{19,20}, trasplante dual²¹ y colocación de catéter doble J².

Esto se corroboró recientemente por John R. Lee y colaboradores²² cuando al analizar su serie de 1166 trasplantes renales, encontraron como factores de riesgo independientes para desarrollar un primer evento de infección de vías urinarias al género femenino y la colocación de catéter ureteral, con un hazard ratio de 2.9 y 1.4, respectivamente. Como otros factores de riesgo agregados también reportaron la estancia prolongada de la sonda vesical, definida como una permanencia mayor a 7 días, así como presentar función retardada del injerto renal con hazard ratios de 3.9 y 1.4, respectivamente.

Un aspecto que es meritorio de mencionar es la colocación intraoperatoria de catéter ureteral como factor de riesgo para infección de vías urinarias en el postrasplante renal, ya que esta intervención se realiza de forma rutinaria en la mayoría de centros hospitalarios como una estrategia para disminuir el riesgo de desarrollar una complicación urológica mayor, siendo las más importantes las asociadas a la anastomosis ureterovesical, entre ellas la fuga y estenosis. Esta conducta profiláctica se sustentó en base a los resultados de la revisión sistemática que se llevó a cabo en el 2013²³, cuyo objetivo fue evaluar los beneficios y riesgos de la colocación intraoperatoria rutinaria de un

stent ureteral para prevenir las complicaciones urológicas en receptores de trasplante renal. Se incluyeron 7 ensayos clínicos controlados y cuasi-ensayos clínicos controlados con un total de 1154 pacientes, encontrando una incidencia de fuga y/o estenosis del 1.0% en el grupo al que se le colocó stent y del 7.0% en el grupo al que no se le colocó stent, con un riesgo relativo de 0.24 (IC 0.07-0.77) y una $p=0.009$ a favor de la colocación intraoperatorio de stent ureteral, siendo esta diferencia estadísticamente significativa con un número necesario a tratar de 13. En cuanto a los efectos adversos se reportó la necesidad de retirar dos injertos renales en el grupo al que se le colocó catéter ureteral por colonización del mismo por *Corynebacterium*, la cual fue refractaria a tratamiento antibiótico. Además, también se reportó un incremento significativo en la incidencia de infecciones de vías urinarias en el grupo al que se le colocó catéter ureteral con un riesgo relativo de 1.49 (IC 95% 1.04-2.15) y una $p=0.03$, lo anterior independientemente de la variabilidad en las definiciones de infección de vías urinarias. Sin embargo, reportaron que el riesgo de presentar este evento adverso fue similar al grupo que no se le colocó stent ureteral en los aquellos pacientes que recibieron trimetoprim/sulfametoxazol de forma profiláctica con 480 mg cada 24 horas o 960 mg en días alternos. Por lo anterior concluyen que aunque en base a los ensayos clínicos controlados disponibles se recomienda la colocación intraoperatoria rutinaria de un stent ureteral, esta maniobra no está libre de complicaciones por lo que algunos cirujanos experimentados pueden adoptar la conducta de seleccionar exclusivamente los casos que lo requieran en un afán por disminuir la morbilidad asociada dicha estrategia.

Posterior a esta revisión sistemática y en esa misma línea de investigación, Jacob A Akoh y Tahawar Rana²⁴ analizaron de forma retrospectiva a 285 receptores de trasplante renal del South West Transplant Center, Derriford Hospital en el Reino Unido, en el periodo comprendido de enero del 2006 a diciembre del 2010. Se le colocó catéter ureteral solamente al 64.2% del total de su población por diferentes indicaciones (rutinaria, uretero delgado, pobre perfusión del injerto, pared vesical delgada, implante intraabdominal, conducto ileal, injerto renal pequeño y tiempo de isquemia fría prolongado), al resto de los pacientes (35.8%) no se les colocó catéter ureteral. La incidencia de complicaciones urológicas mayores (fuga, estenosis o necrosis ureteral) no fue diferente entre los grupos, pero la incidencia de infección de vías urinarias sintomática sí fue mayor en el grupo al que se le colocó catéter ureteral (54% vs 38%) independientemente de que todos los pacientes recibieron profilaxis con trimetoprim/sulfametoxazol 480 mg cada 24 horas durante 3 meses.

Existen otros factores cuyo impacto para el desarrollo de infecciones de vías urinarias en el postrasplante renal es controversial, como la administración de timoglobulina y la presencia de bacteriuria asintomática.

Con respecto a la administración de timoglobulina, Figueroa-Sánchez y colaboradores²⁵ en el 2012 reportaron los resultados de una cohorte retrospectiva de un centro de atención de tercer nivel en México, la cual incluyó 143 pacientes y cuyo objetivo fue describir los factores de riesgo involucrados en el desarrollo de infección de vías urinarias en los primeros seis meses postrasplante renal. Se observaron 84 episodios con un prevalencia del 36.3% y en el análisis multivariado los únicos factores de riesgo independientes para desarrollar el evento fueron el género femenino y la inducción con timoglobulina con una razón de momios de 10.7 y 4.2, respectivamente, siendo estos resultados estadísticamente significativos. Cabe señalar que el diagnóstico de IVU se estableció exclusivamente por la cuantificación de colonias en el urocultivo de acuerdo a las recomendaciones internacionales, pero no se especifica la presencia de síntomas y/o signos de infección, por lo que es probable que se incluyeran las bacteriurias asintomáticas de forma indistinta en el análisis. Además también es relevante mencionar que prácticamente al 94% de los pacientes se les colocó intraoperatoriamente un catéter ureteral doble J por lo que no es posible analizar esta variable como factor de riesgo. Finalmente, también es importante señalar que todos los pacientes recibieron profilaxis primaria con trimetoprim/sulfametoxazol 3 veces por semana, aún así la prevalencia de IVUs no es inferior al resto de los centros hospitalarios.

La presencia de bacteriuria asintomática es un potencial factor de riesgo para infección de vías urinarias postrasplante que se ha descrito recientemente.

En el 2010 Silvana Fiorante y colaboradores²⁶ evaluaron de forma retrospectiva el impacto de la bacteriuria asintomática en el injerto renal a 3 años, a través de una cohorte de 189 receptores de trasplante renal con estrutinio sistemático para bacteriuria asintomática, encontrando un total de 298 episodios en 96 pacientes. Aunque la creatinina sérica, depuración de creatinina y proteinuria fueron similares entre los pacientes con y sin bacteriuria asintomática, encontraron que la incidencia de pielonefritis en el grupo con bacteriuria asintomática fue de 7.6 episodios/100 pacientes-año, mientras que la incidencia en el grupo sin bacteriuria asintomática fue solamente de 1.07 episodios/100 pacientes-año, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. También encontraron que presentar de 2 a 5 episodios o más de 5 episodios de bacteriuria asintomática se

asoció con un incremento en el riesgo de desarrollar pielonefritis, mientras que tener más de 5 episodios de bacteriuria asintomática se reportó como factor de riesgo independiente para desarrollar rechazo.

En esa misma línea en el 2014 Golebiewska y colaboradores²⁷ analizaron los datos de una cohorte retrospectiva que incluyó 209 receptores de injerto renal, en la cual se presentaron 170 episodios de bacteriuria asintomática en 83 pacientes y más de la mitad de los casos ocurrieron en el primer mes postransplante. El género femenino, la inducción con timoglobulina, el índice de comorbilidad de Charlson, así como tener antecedente de rechazo agudo y/o infección por citomegalovirus fueron los factores de riesgo para desarrollar bacteriuria asintomática e infección de vías urinarias sintomática. También encontraron que tener bacteriuria asintomática fue un factor de riesgo independiente para desarrollar infección de vías urinarias sintomática, sin embargo, solamente 21 de los 152 episodios de infección de vías urinarias sintomática fueron precedidos por una bacteriuria asintomática por el mismo germen causal. Por lo tanto, ellos concluyeron que las bacteriurias asintomáticas pueden ser un factor de riesgo para IVU sintomática pero que todavía falta determinar si el tratamiento de estas bacteriurias es benéfico o perjudicial para el desarrollo de IVUs sintomáticas.

Por otra parte en el 2011 Emmanuelle Boffi El Amari y colaboradores²⁸ revisaron de forma retrospectiva el desenlace de 334 episodios de bacteriuria asintomática, los cuales se presentaron después del primer mes postrasplante en 77 receptores de injerto renal. El 30% de dichas bacteriurias recibió tratamiento antibiótico, pero la evolución a infección de vías urinarias sintomática fue la misma entre este grupo y el que no recibió tratamiento. El 46% de los episodios tratados persistió con bacteriuria y desarrollaron selección del patógeno resistente en el 78% de los casos, mientras que en el grupo sin tratamiento el 59% de los casos presentó resolución espontánea. Ellos concluyen entonces que para las bacteriurias asintomáticas que se presentan después del primer mes del trasplante, es seguro evitar el tratamiento antibiótico.

Finalmente en el 2012 H. Green y colaboradores²⁹ evaluaron el desenlace de tratar o no las bacteriurias asintomáticas en el primer año postrasplante, mediante una cohorte retrospectiva de 112 pacientes. En total el 19.1% de las bacteriurias asintomáticas recibió tratamiento antibiótico y encontraron que la hospitalización por IVU sintomática o reducción del filtrado glomerular mayor al 25% en los 30 días subsecuentes a que se documentó la bacteriuria asintomática ocurrió en el 18% de los pacientes tratados,

mientras que se presentó solamente en el 5.6% de los pacientes que no se trataron, con una razón de momios de 3.7, aunque el intervalo de confianza cruzaba la unidad. El riesgo de desarrollar una IVU sintomática y el número de días de hospitalización también fueron mayores en el grupo que recibió tratamiento de la bacteriuria asintomática, además de que en el 36% de los casos la IVU sintomática fue secundaria a un germen resistente al antibiótico con que se trató la bacteriuria asintomática. Ellos concluyen que no hay beneficio a corto y largo plazo en dar tratamiento antibiótico a las bacteriurias asintomáticas en cuanto al desarrollo de episodios futuros de IVU sintomática o disfunción del injerto renal.

En conclusión, en base a todos los estudios retrospectivos disponibles, hasta la fecha no existe una recomendación clara sobre el beneficio de otorgar tratamiento a esta entidad, sin embargo, parece que debido al miedo de complicaciones subsecuentes dichos episodios habitualmente se tratan con antibióticos bajo criterios subjetivos y sin un beneficio clínico claro, con el riesgo de condicionar resistencia bacteriana. A este respecto, actualmente se encuentran corriendo 3 ensayos clínicos con el objetivo de evaluar la utilidad del tratamiento de las bacteriurias asintomáticas, cuyos resultados serán de utilidad para intentar establecer alguna recomendación.

Con respecto al beneficio de la profilaxis primaria para infección de vías urinarias los primeros ensayos clínicos que apoyan su uso datan de 1980, mismos que se encuentran incluidos en una revisión sistemática del 2011³⁰ cuya conclusión fue que la profilaxis antimicrobiana disminuye los episodios de bacteriuria y bacteremia. En esta revisión se incluyeron 6 ensayos clínicos controlados aleatorizados con un total de 545 pacientes, cuyo objetivo primario era evaluar la pérdida del injerto renal en tres grupos diferentes (profilaxis antimicrobiana, placebo o no intervención) sin encontrar diferencia significativa para este desenlace. Como otros desenlaces secundarios encontraron una reducción del 60% en el riesgo de desarrollar bacteriuria y del 87% para presentar bacteremia en el grupo que recibió profilaxis antimicrobiana en comparación con los que recibieron placebo, siendo estadísticamente significativo. No se encontró diferencia entre los grupos en cuanto a mortalidad por cualquier causa y parece haber una mayor resistencia bacteriana en el grupo que recibió profilaxis. Cabe señalar que la definición de infección de vías urinarias fue en base al desarrollo bacteriológico y no se reportó si estaban en conjunto con síntomas y/o signos de infección por lo que una vez más es muy probable que se hayan incluido de forma indistinta los eventos de bacteriuria asintomática para el

análisis final. Además, la variabilidad inter-estudio en cuanto a la dosis de trimetoprim/sulfametoxazol era considerable con rangos que fluctuaban desde 480 mg por día hasta 1920 mg por día, así como en la duración de la profilaxis que fue entre uno y seis meses. Por lo tanto, resulta difícil establecer una dosis óptima para dicho objetivo.

En contraste con esta revisión, un análisis más reciente que se realizó de la cohorte RESITRA31, la cual incluye 2052 receptores de injerto renal que presentaron 150 episodios de infección de vías urinarias; reportó que la administración de trimetoprim/sulfametoxazol tres veces por semana no disminuyó el riesgo de desarrollar infección de vías urinarias en el postrasplante renal, pero tampoco se asoció con un cambio en el patrón de resistencia bacteriana.

De forma interesante, David Wojciechowski³² recientemente reportó los resultados de un estudio retrospectivo que comparó la administración de trimetoprim/sulfametoxazol 800/160 mg cada 24 horas durante un mes, seguido de la misma dosis pero solamente 3 veces por semana durante 5 meses, contra la administración de trimetoprim/sulfametoxazol 800/160 mg tres veces por semana por 6 meses más ciprofloxacino 250 mg cada 12 horas durante los primeros 30 días. A un año de seguimiento un mayor porcentaje de pacientes del grupo que recibió exclusivamente trimetoprim/sulfametoxazol presentó infección de vías urinarias en comparación con el grupo que también recibió ciprofloxacino (23.6% vs 10.8%), lo cual fue estadísticamente significativo, pero no encontraron diferencia en la incidencia de pielonefritis y la proporción de pacientes que requirieron hospitalización para el primer evento de IVU fue similar en ambos grupos.

Toda esta información sugiere que aunque la profilaxis antimicrobiana para infección de vías urinarias postrasplante puede disminuir la incidencia de bacteriuria, al parecer no modifica la presentación de eventos graves que requieren hospitalización, como es el caso de las pielonefritis.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN.

Las infecciones de vías urinarias en pacientes receptores de injerto renal son una patología frecuente que puede impactar de forma negativa en el número de

hospitalizaciones, sobrevida del injerto renal y mortalidad por cualquier causa, así como en los costos que implica su tratamiento.

En ese sentido existe información limitada en nuestro país y hasta la fecha no se ha reportado un estudio que evalúe su epidemiología y factores de riesgo en nuestro Instituto, lo cual resulta relevante para poder conocer los agentes causales, su espectro de sensibilidad antimicrobiana y una vez identificados los factores de riesgo poder implementar medidas preventivas y terapéuticas de forma oportuna.

La ventaja que tiene nuestro Instituto en comparación con otros centros hospitalarios es que no se coloca catéter ureteral intraoperatoriamente de forma rutinaria, lo cual permite que se pueda evaluar el impacto de esta maniobra como factor de riesgo para el desarrollo de infecciones de vías urinarias postrasplante.

Además, ante la falta de información que apoye de forma contundente el beneficio de otorgar profilaxis primaria a toda la población, así como el cambio en el patrón de resistencia bacteriana, lo cual pone en duda la utilidad real del esquema convencional a base de trimetoprim/sulfametoxazol; será de gran utilidad conocer el desempeño de esta maniobra en nuestra población, por lo que los resultados del presente estudio pueden servir como preámbulo para plantear un ensayo clínico controlado orientado a evaluar la utilidad de diversos esquemas de profilaxis primaria para infección de vías urinarias postrasplante.

IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuáles son los factores de riesgo para el desarrollo de infección de vías urinarias en el primer año posterior al trasplante en receptores de injerto renal en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”?

V. HIPÓTESIS NULA.

No existen diferencias clínicas entre las cohortes de pacientes con y sin infección de vías urinarias en el primer año postrasplante renal.

VI. OBJETIVOS.

a. PRIMARIO.

- i. Identificar los factores de riesgo asociados al desarrollo de infección de vías urinarias en el primer año posterior al trasplante en receptores de un injerto.

b. SECUNDARIOS.

En sujetos que recibieron un injerto renal del 01 de Enero del 2012 al 31 de Diciembre del 2014 en el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" se evaluará:

- i. Determinar los principales gérmenes y el espectro de resistencia antimicrobiana de las infecciones de vías urinarias dentro del primer año postrasplante renal.
- ii. El impacto de las infecciones de vías urinarias en la incidencia de hospitalizaciones por cualquier causa dentro del primer año postrasplante renal.
- iii. El impacto las infecciones de vía urinarias sobre la función del injerto, incidencia de rechazo celular y mediado por anticuerpos, hospitalización y mortalidad por cualquier causa.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS.

a. DISEÑO: Cohorte ambispectiva en un solo centro hospitalario.

b. POBLACIÓN DE ESTUDIO: Pacientes adultos sometidos a trasplante renal en el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", en el periodo comprendido del 01 de Enero del 2012 al 31 de Diciembre del 2014.

c. CRITERIOS DE SELECCIÓN:

i. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

1. Ambos sexos.
2. Mayores de 16 años.

ii. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

1. Pacientes que nunca tuvieron un injerto renal funcional.
2. Trasplante multiorgánico.

3. Muerte intraoperatoria o dentro de las primeras 24 horas posteriores a la cirugía.

iii. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

1. Pacientes que no tengan las variables requeridas.

d. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

De la lista de receptores de trasplante renal del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” se seleccionarán aquellos que cumplan con los criterios de selección, para realizar la revisión subsecuente de sus expedientes clínicos.

Para llevar a cabo el trasplante renal, en todos los casos se siguieron los lineamientos establecidos por el propio Instituto que incluyen la aprobación inicial por el comité de trasplantes. El manejo perioperatorio incluye la administración profiláctica de una cefalosporina de primera generación con al menos 3 dosis con un intervalo de 8 horas entre cada una, recibiendo la primera junto con la inducción anestésica. A todos los pacientes se les coloca una sonda vesical transuretral de calibre correspondiente en la sala quirúrgica previo al inicio de la cirugía, la cual se retira en el quinto día del postoperatorio. La decisión de colocar un catéter ureteral intraoperatoriamente está a cargo del equipo quirúrgico y se toma en base a los hallazgos intraoperatorios (pared vesical delgada y/o dificultad para realizar la anastomosis ureterovesical), esto se realiza independientemente del tipo de donador renal (vivo o fallecido). La permanencia mínima de dicho catéter ureteral se indica durante al menos 14 días y su retiro se realiza vía cistoscópica. La terapia de inducción se administra previo a la anastomosis vascular y el cuidado postoperatorio se realiza por el servicio de Nefrología, todos los pacientes reciben triple esquema inmunosupresor a base de prednisona 200 mg el primer día con reducción de 30 mg cada 24 horas hasta llegar a 30 mg/día, esta dosis se mantiene durante los primeros 3 meses y posteriormente se disminuye a 10 mg/día, la cual se mantiene hasta el mes 12 postrasplante; micofenolato de mofetilo 1 gramo cada 12 horas siempre y cuando no haya efectos adversos y tacrolimus que se calcula a 0.1 mg/kg/día dividido en dos dosis con el objetivo de mantener niveles plasmáticos de 8-12 ng/ml los primeros 3 meses y de 4-8 ng/ml hasta el mes 12 postrasplante.

Posterior a su egreso hospitalario todos los receptores de injerto renal acuden a valoración por la consulta externa una vez por semana durante el primer mes, cada 2 semanas en el segundo mes, después solamente una cita en el mes 3 y posteriormente cada 3 meses, siempre con la indicación de tener cita abierta a urgencias ante cualquier eventualidad. Todas las intervenciones se registran en las notas médicas del expediente clínico.

La información de cada paciente será vaciada en una base de datos prediseñada para tal finalidad, que incluye la recolección de todas las características basales previas al trasplante, las variables perioperatorias y su evolución posterior al mismo, así como las especificaciones de cada evento de hospitalización e infección de vías urinarias. Para fines del presente estudio, solamente se analizarán los eventos de infección de vías urinarias sintomáticos, excluyendo a las bacteriurias asintomáticas.

e. DEFINICIÓN DE VARIABLES:

i. VARIABLES DEPENDIENTES.

1. Infección de vías urinarias.

- Definición operacional: Urocultivo con $\geq 100,000$ unidades formadores de colonias para cada germen, acompañado de signos y/o síntomas de infección de vías urinarias que incluyen fiebre, taquicardia, leucocitosis, dolor suprapúbico, dolor en el injerto renal, disuria, polaquiuria, pujo y tenemos vesical.
- Tipo de variable: Cualitativa categórica.
- Escala de medición: Sí/No.

2. Bacteriuria asintomática.

- Definición operacional: Urocultivo con $\geq 100,000$ unidades formadores de colonias para cada germen, en ausencia de signos y/o síntomas de infección de vías urinarias, los cuales incluyen fiebre, taquicardia, leucocitosis, dolor suprapúbico, dolor en el injerto renal, disuria, polaquiuria, pujo y tenemos vesical.
- Tipo de variable: Cualitativa categórica.

- Escala de medición: Sí/No.

3. Germen multidrogoresistente.

- Definición operacional: Germen que en base a los estudios de susceptibilidad antimicrobiana in vitro presenta resistencia a 3 o más antimicrobianos de diferentes clases.
- Tipo de variable: Cualitativa categórica.
- Escala de medición: Sí/No.

4. Germen beta lactamasa de espectro extendido (BLEE).

- Definición operacional: Germen que en base a los estudios de susceptibilidad antimicrobiana presente resistencia a una cefalosporina de tercera generación.
- Tipo de variable: Cualitativa categórica.
- Escala de medición: Sí/No.

5. Pérdida del injerto renal.

- Definición operacional: Ausencia de función renal a cualquier tiempo después del trasplante censurado para muerte; definida como una creatinina sérica igual o mayor a 4 mg/dL durante al menos 3 meses, o bien haya reiniciado cualquier terapia de sustitución de la función renal de forma crónica.
- Tipo de variable: Cualitativa categórica.
- Escala de medición: Sí/No.

6. Rechazo.

- Definición operacional: Definido de acuerdo a los criterios de BANNF en su actualización del 2013 modificado, se considerará cualquier tipo de rechazo posterior al trasplante (celular, humoral o mixto), documentado por biopsia renal.

- Tipo de variable: Cualitativa categórica.
- Escala de medición: Sí/No.

ii. VARIABLES INDEPENDIENTES.

1. Colocación de catéter ureteral.

- Definición operacional: Se considerará solamente las colocaciones profilácticas que se realicen de forma intraoperatoria al momento del trasplante renal.
- Tipo de variable: Cualitativa nominal.
- Escala de medición: Sí/No.

f. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Las variables cuantitativas son expresadas como media \pm desviación estándar o mediana con percentila 25-75%, según su distribución. Se empleó la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cualitativas son expresadas como proporciones. El comparativo de las variables cualitativas se lleva a cabo por prueba de Ji cuadrada o exacta de Fisher según el número esperado. El comparativo para las variables cuantitativas se hizo por medio de t de student o U de Mann-Whitney de acuerdo a su distribución. Para más de dos categorías se emplea ANOVA de una vía o prueba de Kruskal-Wallis. En el análisis de los desenlaces primarios y secundarios se emplearon curvas de Kaplan-Meir y el comparativo entre los grupos con la prueba de Log-rank. Para el desenlace primario (infecciones de vías urinarias) y el riesgo de hospitalizaciones, se realizó un análisis multivariado mediante el método de riesgos proporcionales de Cox para eventos repetidos, con ajuste robusto de varianzas, se verificó el principio de riesgos proporcionales por un método gráfico (curvas $-\ln(-\ln)$) y un estadístico (variables tiempo dependientes), en caso de encontrar variables tiempo dependientes se planteó la realización de un modelo extendido. Se consideraran como significativa los valores de $p < 0.05$.

El análisis estadístico se realizara con el paquete Stata-SE V 12.1.

g. CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Se trata de un estudio observacional, los cuidados se llevarán de acuerdo a las guías de prácticas clínicas locales sin intervención de los investigadores. Los datos del paciente serán codificados para mantener la confidencialidad.

VIII. RESULTADOS.

Se realizaron un total de 107 trasplantes en el periodo de estudio señalado, uno de ello se excluyó por ser requerir nefrectomía en el mismo tiempo quirúrgico secundario a trombosis arterial refractaria; 3 receptores más fueron eliminados por no llevar seguimiento en nuestro Instituto y por lo tanto no se contaba con la información requerida. Para el análisis final se incluyeron en total 103 receptores tal y como se muestra en la figura 1.

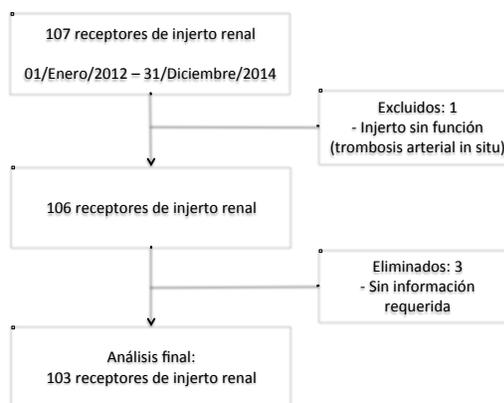


Figura 1. Flujograma de selección de pacientes.

En cuanto a las características basales de la población, 49 de los 103 pacientes que se incluyeron en el análisis final eran mujeres, lo cual corresponde al 47.6%; la edad promedio fue de 26 años, el índice de masa corporal (IMC) de 21.5. De sus comorbilidades el 48.5% eran portadores de hipertensión arterial sistémica y el 3.9% eran portadores de Diabetes mellitus previo al trasplante renal. En cuanto a la etiología de la enfermedad renal crónica el 71.8% fueron por causa no determinada, el 17.5% por glomerulopatías, 3.9% por nefropatía diabética y el 6.8% por otras causas (uropatía obstructiva, enfermedad renal poliquística e infecciosas). Del total de la población analizada solamente el 5.8% se encontraba libre de terapia sustitutiva de la función renal previo al trasplante.

Con respecto al desarrollo de infección de vías urinarias, 29 de los 103 pacientes presentaron al menos un episodio de infección de vías urinarias sintomática en el primer año posterior al trasplante renal, lo cual corresponde al 28% de la población.

En el análisis bivariado las variables que resultaron diferentes entre los grupos (tener o no infección de vías urinarias) de forma estadísticamente significativa fueron las siguientes: género femenino, preservar uresis residual de al menos 100 ml/día previo al trasplante, el panel reactivo de anticuerpos para clase I (PRA I), la creatinina, nitrógeno de urea (BUN) y albúmina séricos previos al trasplante; que el injerto fuera de un donante fallecido, la colocación intraoperatoria de catéter ureteral, la cifra de plaquetas y creatinina sérica al día 7 postrasplante, así como las cifras de hemoglobina, leucocitos y plaquetas al día 14 postrasplante, tal y como se muestra en la tabla 1.

Se presentaron un total de 48 episodios de infección de vías urinarias en 29 pacientes con una incidencia del 46.6%, 15 de estos pacientes desarrollaron solamente un evento, 9 presentaron 2 eventos y 5 de ellos tuvieron 3 episodios. El agente causal más frecuente independientemente del número de evento fue *Escherichia coli* con un 58.6%, 71.4% y 60% para el primer, segundo y tercer episodio, respectivamente. El segundo agente causal más frecuente fue *Klebsiella pneumoniae* con un 28.6%, 40% y 8% para el primero, segundo y tercer evento, respectivamente; mientras que la frecuencia de gérmenes beta lactamasa de espectro extendido fue del 55.2%, 71.4% y 80% para el primer, segundo y tercer evento, respectivamente.

El porcentaje de pacientes que se hospitalizaron por un primer episodio de infección de vías urinarias fue del 34.5%, mientras que fue del 35.7% y 40% para los segundos y terceros eventos, respectivamente. La frecuencia con que los receptores de un injerto renal desarrollaron sepsis o bacteremia en el contexto de una infección de vías urinarias fue del 51.7% y 41.4% para el primer evento, 50% y 57.1% para el segundo evento y del 40% y 20% para el tercer episodio, tal y como se muestra en la tabla 2.

Se presentaron un total de 11 episodios de bacteriuria asintomática en 10 pacientes, con una incidencia del 10.6%, 9 de estos pacientes desarrollaron solamente un evento mientras que uno de ellos desarrolló dos eventos. El agente causal más frecuente también fue *Escherichia coli* en un 70% para el primer episodio y un 100% para el segundo episodio; el segundo germen causal por frecuencia fue *Klebsiella pneumoniae* con un 30% para el primer evento. La frecuencia de gérmenes beta lactamasa de

espectro extendido fue del 60% para el primer episodio y de cero para el segundo episodio, tal y como se muestra en la tabla 2.

		Total (n=103)	Sin infección urinaria (n=74)	Con infección urinaria (n=29)	Valor de p
Pretrasplante					
Mujer		49 (47.6)	30 (40.5)	19(65.5)	0.022
Edad		26 (20-33)	24 (20-32)	27(21-36)	0.160
IMC		21.5 (19.5-24.9)	21.5 (18.7-24.6)	21.7 (20.4-25.0)	0.446
Etiología					0.202
	No determinada	74 (71.8)	57 (77)	17 (58.6)	
	Nefropatía diabética	4 (3.9)	3 (4.1)	1 (3.5)	
	Glomerulopatías	18 (17.5)	10 (13.5)	8 (27.6)	
	Otras	7 (6.8)	4 (5.4)	3 (10.3)	
Uresis residual \diamond		58 (56.3)	37 (50)	21 (72.4)	0.039
Terapia sustitución función renal (S/N)		97 (94.2)	71 (96)	26 /89.7)	0.737
	HD	27(26.2)	21(28.4)	6(20.7)	
	HDF	26 (25.2)	18 (24.3)	8 (27.6)	
	DPCA	29 (28.2)	21 (28.4)	8 (27.6)	
	DPA	15 (14.6)	11 (14.9)	4 (13.8)	
HAS pretrasplante		50 (48.5)	36 (48.7)	14 (48.3)	0.973
DM pretrasplante		4 (3.9)	3 (4.1)	1 (3.5)	0.886
ICC NYHA					0.873
	I	13 (12.6)	10 (13.5)	3 (10.3)	
	II	2 (1.9)	2 (2.7)	0 (0)	
Segundo trasplante		4 (3.8)	2 (2.7)	2 (6.9)	0.315
Uropatía pretrasplante		7 (6.8)	5 (6.8)	2 (6.9)	0.678
PRA I		1 (0-4)	1 (0-3)	2.5 (0-13)	0.048
PRA II		0.5 (0-5)	0 (0-4)	1 (0-20.5)	0.181
Hemotipo					
	O	77 (77)			
	A	16 (16)			
	B	7 (7)			
Hb		9.1 \pm 2.2	9.1 \pm 2.3	9.0 \pm 2.1	0.881
Leucocitos		5.8 \pm 1.4	5.9 \pm 1.4	5.7 \pm 1.2	0.639
	Linfocitos	1.5 (1.2-2)	1.6 (1.2-2)	1.5 (1.2-1.7)	0.250
	Plaquetas	206 (172-236)	211.5 (172-247)	190 (176-211)	0.129
Creatinina		10.4 (7.7-14.7)	11.1 (8.6-16.3)	9.6 (7.1-12.1)	0.066
BUN		62.5 \pm 21.1	65.5 \pm 22.1	55.2 \pm 16.2	0.028
Calcio corregido		8.9 (8.3-9.5)	9 (8.5-9.5)	8.9 (7.7-9.6)	0.385
Fósforo		4.2 (3.8-4.5)	5.9 (4.4-7.3)	5.2 (4.3-6.6)	0.234
Albúmina		4.1 \pm 0.5	4.2 \pm 0.5	4 \pm 0.6	0.060
Glucosa		88 (82-96)	89 (82-98)	87 (81-96.5)	0.655
Acido urico		6.5 \pm 2	6.5 \pm 2.1	6.4 \pm 1.9	0.769
Colesterol total (mg/dL)		179.5 \pm 45.7	182.2 \pm 46.8	172.3 \pm 42.6	0.342
Triglicéridos (mg/dL)		145.5 (115-203)	152 (103-216)	137 (118-167)	0.332
Tipo de donador					0.004
	Vivo	80 (77.7)	63 (85.1)	17 (58.6)	
	Fallecido	23 (22.3)	11 (14.9)	12 (41.4)	
Perioperatorio					
Hemorragia		135 (70-200)	120 (75-200)	50 (70-200)	0.472
JJ intraoperatorio		20 (19.4)	8 (10.8)	12 (41.4)	<0.001
Profilaxis primaria (7 días)		15 (14.6)	10 (13.5)	5 (17.2)	0.630
Inducción					0.123
	Metilprednisolona	3 (2.9)	3 (4.1)	0 (0)	0.514
	Basiliximab	88 (85.4)	65 (87.8)	23 (79.3)	0.400
	Timoglobulina	12 (11.7)	6 (8.1)	6 (20.7)	0.800
Postrasplante					
Función retardada		6 (5.8)	3 (4.1)	3 (10.3)	0.220
Niveles FK		8.1 \pm 1.7	8.1 \pm 1.7	8.2 \pm 1.8	0.840
Hb día 7		7.8 (6.6-9.5)	8 (6.9-9.9)	7.6 (5.9-9.3)	0.190
Leucocitos día 7		8.5 (6.4-10.4)	8.2(6.4-10.2)	9(6.4-13.1)	0.650
Plaquetas día 7		232 \pm 79.5	248.0 \pm 78.6	192.8 \pm 68.5	0.002
Creatinina día 7		1.2 (0.9-1.7)	1.1 (0.8-1.5)	1.7 (1-3.1)	0.008
Glucosa día 7		88 (84-98)	88 (84-96)	90 (83-106)	0.270
Hb día 14		9.5 \pm 2.5	10.0 \pm 2.4	8.3 \pm 2.3	0.002
Leucocitos día 14		9.5 (7.9-12.2)	10.4(9.1-12.7)	7.8 (5.9-10.2)	<0.001
Plaquetas día 14		261.5 (196-322)	271.5(217-344)	230.5 (155-272)	0.006
Creatinina día 14		1.2 (0.9-1.4)	1.2 (0.9-1.4)	1.3 (1-1.8)	0.300
Creatinina 1 año		1.2 (1-1.4)	1.2 (1-1.4)	1.3 (1.1-1.6)	0.360

\diamond Definida como \geq 100 ml/día.

Los valores son expresados como n (%), promedio, \pm DS o mediana (25% - 75%)

Tabla 1. Características basales de la población de acuerdo a la presencia o no de infección urinaria.

En el análisis multivariado con un modelo de regresión logística de Cox una vez que se ajustó para las variables confusoras, la colocación de catéter ureteral de forma intraoperatoria al momento del trasplante, fue el único factores de riesgo para el desenlace primario que se mantuvo con significancia estadística. Como se puede observar en el modelo 1 de la tabla 3, la colocación intraoperatoria de catéter ureteral incrementa 2.1 veces el riesgo de desarrollar un primer evento de infección de vías urinarias con un hazard ratio de 3.19, un intervalo de confianza del 95% de 1.74-5.86 y una $p < 0.001$; mientras que ser mujer incrementa 1.06 veces el riesgo para desarrollar el mismo desenlace con una hazard ratio de 2.06, un intervalo de confianza del 95% de 1.02-4.20 y una $p = 0.045$.

Infección de vías urinarias									
Total pacientes		29 (28)							
Pacientes por número de eventos									
	1	15 (14.6)							
	2	9 (8.7)							
	3	5 (4.9)							
							Sensible		
	Agente causal		BLEE	Hospitalización	Sepsis	Bacteremia	Ciprofloxacino	TMP/SMX	Nitrofurantoina
Primer evento	<i>Escherichia coli</i>	17 (58.6)	16 (55.2)	10 (34.5)	15 (51.7)	12 (41.4)	12 (41.4)	10 (34.5)	11 (37.9)
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6 (20.7)							
	Otros	6 (20.7)							
Segundo evento	<i>Escherichia coli</i>	10 (71.4)	10 (71.4)	5 (35.7)	7 (50)	8 (57.1)	2 (14.3)	3 (21.4)	9 (64.3)
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4 (28.6)							
	Otros	0 (0)							
Tercer evento	<i>Escherichia coli</i>	3 (60)	4 (80)	2 (40)	2 (40)	1 (20)	1 (20)	2 (40)	3 (60)
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (40)							
	Otros	0 (0)							

Bacteriurias asintomáticas									
Total pacientes		10 (13)							
Pacientes por número de eventos									
	1	9 (8)							
	2	1 (1)							
Agente causal			BLEE						
Primer evento	<i>Escherichia coli</i>	7 (70)	6 (60)						
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 (30)							
	Otros	0 (0)							
Segundo evento	<i>Escherichia coli</i>	1 (100)	0 (0)						
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0 (0)							
	Otros	0 (0%)							

Los valores se expresan como n (%).

Tabla 2. Características de las infecciones urinarias y bacteriurias asintomáticas según el número de evento.

En la misma tabla se muestra un segundo modelo del análisis multivariado, en el cual se incluyeron otras variables como haber recibido timoglobulina, profilaxis primaria para infección de vías urinarias y receptor de donador fallecido. Para este modelo en relación a la colocación intraoperatoria del catéter ureteral se obtuvo un hazard ratio de 2.02, con un intervalo de confianza del 95% de 0.95-4.29 con una $p = 0.069$.

En cuanto a los desenlaces secundarios, la probabilidad de supervivencia del paciente más allá de un año para el grupo que no tuvo infecciones de vías urinarias es del 97.3%, con un IC 95% de 89.6-99.3 y para los que sí tuvieron infecciones de vías urinarias fue del 96.4% con un IC 95% de 77.2-99.5, siendo la $p=0.25$.

Modelo 1						
	HR	SE	z	p	IC 95%	
Catéter ureteral intraoperatorio	3.192	0.991	3.740	<0.001	1.738	5.865
Género femenino	2.065	0.747	2.000	0.045	1.016	4.197

Modelo 2						
	HR	SE	z	p	IC 95%	
Catéter ureteral intraoperatorio	2.018	0.777	1.820	0.069	0.948	4.294
Género femenino	2.019	0.759	1.870	0.061	0.967	4.217
Timoglobulina	0.963	0.434	-0.080	0.933	0.398	2.330
Profilaxis primaria (7 días)	1.306	0.585	0.600	0.551	0.543	3.142
Donador fallecido	1.861	0.688	1.680	0.093	0.902	3.840

Tabla 3. Análisis multivariado por modelo de riesgos proporcionales de Cox.

La probabilidad de supervivencia del injerto a más de un año para los pacientes que no tuvieron infección de vías urinarias fue del 97.2%, con un IC 95% de 89.4-99.3 y para los que sí tuvieron infección de vías urinarias fue del 96.2%, con un IC 95% de 75.0-99.4, siendo la $p=0.29$. En la figura 2 se pueden observar las curvas de supervivencia para estos desenlaces.

De acuerdo a la presencia o no de un evento de infección de vías urinarias grave, la probabilidad de supervivencia del paciente más allá de un año es del 97.6% con un IC 95% de 90.8-99.4 para los que no tuvieron y del 94.4% para los que sí tuvieron, con un IC 95% de 66.6-99.2, siendo la $p=.64$. Mientras que la probabilidad de supervivencia del injerto más allá de un año es del 97.5% para los que no tuvieron infección de vías urinarias, con un IC 95% de 90.5-99.4 y del 94.1% para los que sí tuvieron infección de vías urinarias con un IC 95% de 65.0-99.2 y una $p=0.11$.

Con respecto al riesgo de hospitalización, de acuerdo con un modelo extendido de riesgos proporcionales de Cox, tener un episodio de infección de vías urinarias grave en los primeros 100 días posterior al trasplante renal, se asoció con un hazard ratio de 2.38, IC 95% 1.01-5.58 y una $p=0.045$, tal y como se muestra la tabla 4.

	HR	SE	z	p	(IC 95%)	
IVU grave (≤100 días)	2.379	1.035	1.990	0.046	1.014	5.580
Diabetes mellitus	2.461	1.533	1.450	0.148	0.726	8.344
Edad al trasplante	1.000	0.016	0.020	0.987	0.969	1.033
Tipo de donador	1.483	0.534	1.100	0.273	0.733	3.003
Timoglobulina	0.771	0.288	-0.700	0.486	0.370	1.604
IVU grave (>100 días)	0.29	0.21	-1.69	0.09	0.07	1.22

Tabla 4. Modelo regresión logística de Cox extendido para hospitalización.

IX. DISCUSIÓN.

En este estudio de una cohorte retrospectiva de nuestro instituto, cuyo objetivo primario fue identificar los factores de riesgo asociados al desarrollo de infección de vías urinarias en el primer año posterior al trasplante renal, se encontró un total de 48 episodios de infección de vías urinarias en 29 pacientes, con una incidencia del 46.6%, siendo entonces claro que hubo pacientes que presentaron más de un episodio. Esta incidencia se encuentra dentro de los rangos que se han reportado en la literatura mundial, pero tomando como punto de comparación otro centro hospitalario de trasplante de nuestro país, Sorto y colaboradores⁵ del Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas “Salvador Zubirán” reportaron en el año 2010 una incidencia del 35.8% en el primer año postrasplante, mientras que Figueroa y colaboradores²⁵ reportaron en el 2012 para el mismo centro hospitalario una incidencia del 36.3% tan solo en los primeros 6 meses postrasplante. Es importante señalar que para ambos estudios no se hizo distinción entre las infecciones de vías urinarias sintomáticas y las bacteriurias asintomáticas, por lo que es muy probable que se hayan incluido de forma indistinta en el análisis; lo anterior sugiere que la incidencia de los eventos sintomáticos probablemente fue menor y aunque las cifras parecen similares, hay que señalar que en el segundo estudio el periodo de evaluación fue solamente de 6 meses, lo cual demuestra el incremento de esta patología a través de los años. Una de las fortalezas de nuestro estudio es que decidimos excluir del análisis a las bacteriurias asintomáticas, por lo que se está reportando una incidencia real de los eventos sintomáticos de infección de vías urinarias, desafortunadamente este es el primer estudio que se realiza en nuestro Instituto, por lo que nos resulta imposible en estos momentos evaluar si ha existido un cambio en la incidencia con el transcurso de los años.

Con respecto al objetivo primario, para el análisis de las características basales en relación a la presencia o no de infección de vías urinarias, decidimos agrupar las variables en previas al trasplante, perioperatorias y posteriores al trasplante; esto con la finalidad de facilitar su comparación con lo que se ha reportado previamente en la literatura. Entre las variables pre-trasplante el género femenino, uresis residual igual o mayor a 100 ml/día, un porcentaje mayor del PRA clase I, creatinina, BUN y albúmina séricos más bajos, así como recibir un injerto de un donante fallecido se encontraron con diferencia estadísticamente significativa en el grupo que desarrolló infección de vías urinarias.

A este respecto, el género femenino es un factor de riesgo que se ha reportado de forma consistente en las diferentes publicaciones desde Memikoglu y colaboradores¹⁵ en el 2007 hasta Figueroa y colaboradores en el 2012²⁵, quizás está en relación con aspectos anatómicos como una menor longitud de la uretra y mayor capacidad vesical, así como con factores hormonales en relación al pH vaginal que se modifican de acuerdo a la edad. En nuestro caso, el predominio del género femenino en el grupo que desarrolló infección de vías urinarias se hizo evidente desde el análisis bivariado y una vez que se ajustó para el resto de las variables, como se puede ver en el modelo 1 del análisis multivariado (tabla 2), ser mujer confiere 1.06 veces más riesgo de presentar un primer evento de infección de vías urinarias de forma estadísticamente significativa ($p=0.045$).

En nuestro conocimiento preservar uresis residual con un punto de corte de 100 ml/día no es un factor de riesgo que se haya reportado previamente, situación que coincide con nuestro estudio ya que en el análisis multivariado se perdió la significancia estadística de esta condición. Tener creatinina, BUN y albúmina séricos más bajos puede ser un subrogado bioquímico de un peor estado nutricional, el cual predispone al desarrollo de infecciones, sin embargo, también perdió significancia en el análisis multivariado.

Recibir un injerto de donador fallecido también es un factor de riesgo que se ha reportado previamente en otros centros hospitalarios^{20, 21} para el desarrollo de infecciones de vías urinarias postrasplante. En nuestro caso en el análisis bivariado se observó un claro predominio de este tipo de donador en el grupo que presentó infección de vías urinarias, sin embargo, en el modelo 2 del análisis multivariado (tabla 3) se puede observar que aunque el hazard ratio es de 1.86, el IC 95% cruza la unidad y con una $p=0.093$ perdió significancia estadística.

En contra de lo que está reportado en la literatura mundial, en nuestra población si la etiología de la enfermedad renal del receptor fue por glomerulonefritis o por alteraciones urológicas, ser portador de Diabetes mellitus y tener terapia de sustitución de la función renal previo al trasplante con hemodiálisis, no constituyen un factor de riesgo para desarrollar infección de vías urinarias en el primer año posterior al trasplante renal.

De las variables perioperatorias, la colocación de catéter ureteral es un aspecto que vale la pena mencionar como factor de riesgo, ya que a partir de los resultados de la revisión sistemática que reportaron Wilson y colaboradores²³ en el 2013 con respecto a la reducción en el riesgo de presentar complicaciones urológicas mayores del tipo fuga y estenosis de la anastomosis ureterovesical, muchos centros han optado por la colocación rutinaria intraoperatoria de un stent ureteral al momento del trasplante. Sin embargo, en esta misma revisión sistemática se hace mención del mayor riesgo que existe para desarrollar infección de vías urinarias e incluso tuvieron la necesidad de retirar dos injertos renales por esta complicación. También refieren que al dejar un esquema de profilaxis primaria para infección de vías urinarias con trimetoprim/sulfametoxazol el riesgo de presentar este evento se vuelve equiparable al de aquellos receptores a los que no se les colocó catéter ureteral. Estos resultados, tanto del menor riesgo de complicaciones urológicas y de la reducción en el riesgo de infección de vías urinarias en portadores de catéter ureteral al dejar profilaxis con trimetoprim/sulfametoxazol no se pudieron corroborar en un estudio subsecuente por Jacob A Akoh y Tahawar Rana²⁴ del South West Transplant Center, Derriford Hospital en el Reino Unido. Es por eso que algunos centros de trasplante, incluido el nuestro, han optado por la colocación intraoperatoria de catéter ureteral de forma selectiva; para nuestro instituto esta decisión se basa en los hallazgos quirúrgicos (pared vesical delgada y dificultad para realizar la anastomosis ureterovesical). A favor de nuestro estudio, esta característica en particular nos permite evaluar el desempeño de dicha intervención como factor de riesgo, en nuestra población se les colocó un catéter ureteral JJ a 20 receptores de injerto renal, encontrándose con franco predominio para el grupo que presentó infección de vías urinarias, lo cual es evidente desde el análisis bivariado con una $p < 0.001$ y una vez que se ajustó para las variables confusoras en el análisis multivariado, como se puede ver en el modelo 1 de la tabla 3, el haber colocado un catéter JJ al momento del trasplante incrementa 2.19 veces el riesgo de desarrollar un primer episodio de infección de vías urinarias en comparación con aquellos a los que no se les colocó dicho catéter, siendo este resultado estadísticamente significativo con un IC 95% de 1.73-5.86 y una $p < 0.001$.

Cabe señalar que este es el mejor modelo estadístico para el objetivo que se propuso, sin embargo, se decidió realizar un segundo modelo con la intención de ajustar para otros confusores que seguramente serían cuestionados en nuestro análisis, entre ellos haber recibido profilaxis primaria, recibir timoglobulina como parte de la inducción y/o desensibilización, así como que el injerto sea de un donante cadavérico. Dicho modelo también se encuentra en la tabla 3 y como se puede observar, el hazard ratio para la colocación de catéter ureteral es de 2.01 con un IC 95% que cruza la unidad con una tendencia a tener significancia estadística ($p=0.69$); lo mismo sucede con el género femenino y aunque el hazard ratio correspondiente al donante fallecido es de 1.86 tampoco alcanza significancia estadística (IC 95% 0.90-3.48, $p=0.093$), además de que paradójicamente el haber recibido profilaxis primaria para infección de vías urinarias pareciera un factor de riesgo y la timoglobulina un factor protector, ambos sin significancia estadística, por lo que no parecer ser el modelo estadístico más apropiado.

Cabe mencionar que en nuestro instituto no se indica de forma rutinaria profilaxis primaria a los pacientes receptores de un injerto renal, inclusive cuando se les coloca catéter ureteral. Esta decisión está a cargo del equipo médico en turno, pero aún así como se pudo observar en el modelo 2 de la tabla 3 en nuestra población no tuvo significancia estadística.

Con respecto a los objetivos secundarios, acorde a lo que se ha reportado en la literatura mundial, el agente causal más frecuente en nuestra población independientemente del número de evento fue *Escherichia coli*, en segundo lugar *Klebsiella pneumoniae* y en tercer lugar otros agentes que básicamente están compuestos en su mayoría por enterobacterias gram negativas. Es un aspecto alarmante de mencionar que la frecuencia de gérmenes beta lactamasa de espectro extendido se ha incrementado significativamente conforme al número de eventos de infección de vías urinarias, de tal manera que para el primer episodio se reportó en el 55.2% de los casos, mientras que para los segundos y terceros eventos fue del 71.4% y 80%, respectivamente, lo cual puede ser secundario a la presión selectiva de los antibióticos. El porcentaje de pacientes que fueron hospitalizados también incrementó conforme al número de eventos, siendo del 34.5% para la primera infección de vías urinarias y del 35.7% y 40% para los segundos y terceros episodios, respectivamente. La frecuencia con que los pacientes desarrollaron sepsis o bacteremia en el contexto de infección de vías urinarias fue variable, llegando a ser inclusive menor en los terceros eventos con porcentajes del 40% y 20%,

respectivamente, en comparación con el 51.7% y 41.4% que se observó en los primeros eventos.

En cuanto al patrón de sensibilidad a los antibióticos y considerando que los terceros eventos de infección de vías urinarias son los más recientes, el panorama actual se puede expresar de la siguiente manera: solamente el 20% de los gérmenes son sensibles a ciprofloxacino, 40% son sensibles a trimetoprim/sulfametoxazol y el 60% son sensibles a nitrofurantoína.

Todos estos aspectos resultan relevantes, ya que conforme ha incrementado el porcentaje de resistencia bacteriana a trimetoprim/sulfametoxazol y quinolonas, estos fármacos se tornan una mala opción tanto para profilaxis primaria como para tratamiento empírico de las infecciones de vías urinarias en pacientes postrasplantados. Al parecer la nitrofurantoína sigue siendo una opción factible para dicho propósito, sin embargo, se puede esperar una mala respuesta clínica hasta en el 40% de los casos y tampoco es permisible en aquellos pacientes con reducción significativa del filtrado glomerular. Puede ser que entonces se presente un incremento en el número de hospitalizaciones por falla en el tratamiento empírico o para recibir antibióticos parenterales, lo que a su vez afectará de forma adversa en los costos hospitalarios.

Finalmente, en lo que se refiere al impacto de las infecciones de vías urinarias en los diferentes desenlaces y acorde a la variabilidad que predomina en la literatura mundial, en nuestra población de estudio no existió diferencia en la probabilidad de supervivencia a más de un año entre los grupos con o sin infección de vías urinarias. Lo mismo se observó en cuanto a la probabilidad de supervivencia del injerto renal a más de un año y esto fue sin importar el número de eventos de infección de vías urinarias, ya que no se encontraron pérdidas de injertos renales en los pacientes que tuvieron 2 o 3 episodios de infección urinaria. Tampoco se observó diferencia entre los grupos en cuanto a la probabilidad de permanecer libre de eventos de rechazo, sin embargo, si se encontró cierta tendencia con una $p=0.06$ y esto quizás está relacionado a que solo se presentaron 7 episodios de rechazo en toda la población durante el periodo de seguimiento, por lo que habrá que revalorar esta situación con el transcurso del tiempo.

Con respecto a la probabilidad de mantenerse libre de hospitalización, una vez más no se encontró diferencia entre los grupos con o sin infección urinaria ($p=0.16$), sin embargo, por las características de las curvas de supervivencia se decidió realizar un modelo extendido

de riesgos proporcionales de Cox para presencia o no de infección de vías urinarias grave, definida por el desarrollo de sepsis o bacteremia, de acuerdo a su momento de presentación a través del tiempo y ajustada para las variables confusoras (Diabetes mellitus, edad al momento del trasplante, tipo de donador y haber recibido timoglobulina). Dicho modelo se observa en la tabla 4 y se puede observar que presentar un evento grave de infección urinaria incrementa 1.37 veces el riesgo de hospitalización, siendo este resultado estadísticamente significativo con un IC 95% de 1.01-5.58 y una $p=.046$. Lo anterior pudiera estar en relación a que los primeros 100 días postrasplante corresponden al periodo de máxima inmunosupresión.

X. CONCLUSIONES.

- En nuestra población, la incidencia de infección de vías urinarias en el primer año posterior al trasplante renal es similar a la que se reporta en la literatura mundial.
- El género femenino y la colocación intraoperatoria de catéter ureteral fueron los únicos factores de riesgo estadísticamente significativos para desarrollar infección de vías urinarias en el primer año postrasplante renal.
- Las características epidemiológicas de los eventos de infección de vías urinarias son similares a lo que se reporta en la literatura, es preocupante el incremento en la frecuencia de gérmenes beta lactamasa de espectro extendido, así como el aumento en las resistencias microbianas a quinolonas y trimetroprim/sulfametoxazol.
- No se encontró diferencia en cuanto a la sobrevida del paciente, del injerto, probabilidad de mantenerse libre de eventos de rechazo y de hospitalizaciones entre los grupos con o sin infección de vías urinarias.
- Presentar un evento de infección de vías urinarias grave es un factor de riesgo para hospitalización en los primeros 100 días posterior al trasplante renal, lo cual puede estar asociado a que este periodo corresponde al de máxima inmunosupresión.
- La ventaja de nuestro estudio es que a diferencia de otros centros hospitalarios, en este instituto no se coloca de forma rutinaria un catéter ureteral, por lo que nos fue posible evaluar el desempeño de esta estrategia como un factor de riesgo para desarrollar infección de vías urinarias. La desventaja de este estudio es la naturaleza retrospectiva del mismo.

XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. USRDS. Annual report 2012.
2. Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, et al. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. *Clin Transplant*. 2006;20:401–409.
3. Veroux M, Giuffrida G, Corona D, et al. Infective complications in renal allograft recipients. epidemiology and outcome. *Transplant Proc*. 2008;40:1873–1876.
4. Yacoub R1, Akl NK. Urinary tract infections and asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients. *J Glob Infect Dis*. 2011 Oct;3(4):383-9.
5. Sorto R, Irizar S, Delgadillo G, Alberú J, Correa-Rotter R, Morales–Buenrostro LE. Risk factors for urinary tract infection during the first year after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2010; 42: 280-281.
6. Lorenz EC, Cosio FG. The impact of urinary tract infections in renal transplant recipients. *Kidney Int*. 2010 Oct;78(8):719-21.
7. Iqbal T, Naqvi R, Akhter SF. Frequency of urinary tract infection in renal transplant recipients and effect on graft function. *J Pak Med Assoc*. 2010 Oct;60(10):826-9.
8. Memikoğlu KO, Keven K, Sengül S, Soypaçacı Z, Ertürk S, Erbay B. Urinary tract infections following renal transplantation: a single-center experience. *Transplant Proc*. 2007 Dec;39(10):3131-4.
9. Abbott KC1, Swanson SJ, Richter ER, Bohem 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 Aug;44(2):353-62.
10. Chuang P1, Parikh CR, Langone A. Urinary tract infections after renal transplantation: a retrospective review at two US transplant centers. *Clin Transplant*. 2005 Apr;19(2):230-5.
11. Schmaldienst S1, Dittrich E, Hörl WH. Urinary tract infections after renal transplantation. *Curr Opin Urol*. 2002 Mar;12(2):125-30.
12. Kamath NS, John GT, Neelakantan N, Kirubakaran MG, Jacob CK. Acute graft pyelonephritis following renal transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2006 Sep;8(3):140-7.
13. Souza R, Olsburgh J. Urinary tract Infection in the renal transplant patient. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4: 252-264.

14. Kawecki D, Kwiatkowski A, Sawicka-Grzelak A et al. Urinary tract infections in the early postransplant period after kidney transplantation: Etiologic Agents and their susceptibility. *Transplant Proc* 2011; 43: 2991-2993.
15. Memikoglu KO, Keven K, Sengül S, et al. Urinary tract infections following renal transplantation: a single center experience. *Transplant Proc.* 2007;39:3131–3134.
16. Silva A, Rodig N, Passerotti C, et al. Risk factors for urinary tract infection after renal transplantation and its impact on graft function in children and young adults. *J Urol.* 2010;184:1462–1468.
17. Pallavi K, Georgi A, Asik AMA, et al. Urinary tract infection in the era of newer immunosuppressant agents: a tertiary care center study. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2010;21(5):876–880.
18. Fishman J, Issa N. Infection in organ transplantation: risk factors and evolving patterns of Infection. *Infect Dis Clin North Am.* 2010;24:273–283.
19. Dantas SRPE, Kuboyama RH, Mazzali M, et al. Nosocomial infections in renal transplant patients: risk factors and treatment implications associated with urinary tract and surgical site infections. *J Hospital Infect.* 2006;63:117–123.
20. Rivera-Sanchez R, Delgado-Ochoa D, Florez-Paz R, et al. Prospective study of urinary tract infection surveillance after kidney transplantation. *BMC Infect Dis.* 2010;10:245–251.
21. Fiorante S, López-Medrano F, Lizasoain M, et al. Systematic screening and treatment of asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients. *Kidney Int.* 2010;78:774 –781.
22. Lee JR, Bang H, Dadhania D, Hartono C, Aull MJ, Satlin M, August P, Suthanthiran M, Muthukumar T. Independent risk factors for urinary tract infection and for subsequent bacteremia or acute cellular rejection: a single-center report of 1166 kidney allograft recipients. *Transplantation.* 2013 Oct 27;96(8):732-8.
23. Wilson CH, Rix DA, Manas DM. Routine intraoperative ureteric stenting for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jun 17;6:CD004925.
24. Akoh JA, Rana T. Effect of ureteric stents on urological infection and graft function following renal transplantation. *World J Transplant.* 2013 Mar 24;3(1):1-6.
25. Figueroa GE, Arreaola JM, Morales-Buenrostro LE. Factores de riesgo para infección de vías urinarias en el periodo postrasplante renal temprano. *Revista Mexicana de Trasplantes.* 2012;1:22-28.

26. Fiorante S, López-Medrano F, Lizasoain M, Lalueza A, Juan RS, Andrés A, Otero JR, Morales JM, Aguado JM. Systematic screening and treatment of asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients. *Kidney Int.* 2010 Oct;78(8):774-81.
27. Gołębiewska JE, Dębska-Ślizień A, Rutkowski B. Treated asymptomatic bacteriuria during first year after renal transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2014 Aug;16(4):605-15.
28. El Amari EB, Hadaya K, Bühler L, Berney T, Rohner P, Martin PY, Mentha G, van Delden C. Outcome of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Dec;26(12):4109-14.
29. Green H, Rahamimov R, Goldberg E, Leibovici L, Gafter U, Bishara J, Mor E, Paul M. Consequences of treated versus untreated asymptomatic bacteriuria in the first year following kidney transplantation: retrospective observational study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013 Jan;32(1):127-31.
30. Green H, Rahamimov R, Gafter U, Leibovici L, Paul M. Antibiotic prophylaxis for urinary tract infections in renal transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Transpl Infect Dis.* 2011 Oct;13(5):441-7.
31. Vidal E, Torre-Cisneros J, Blanes M, Montejo M, Cervera C, Aguado JM, Len O, Carratalá J, Cordero E, Bou G, Muñoz P, Ramos A, Gurguí M, Borrell N, Fortún J; Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI). Bacterial urinary tract infection after solid organ transplantation in the RESITRA cohort. *Transpl Infect Dis.* 2012 Dec;14(6):595-603.
32. Wojciechowski D1, Chandran S. Effect of ciprofloxacin combined with sulfamethoxazole-trimethoprim prophylaxis on the incidence of urinary tract infections after kidney transplantation. *Transplantation.* 2013 Aug 27;96(4):400-5.