



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
SUBDIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIDADES MÉDICAS
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
"IGNACIO CHAVEZ"



IMPACTO DE LA BACTERIURIA ASINTOMÁTICA, EN EL PACIENTE RECEPTOR DE ALOINJERTO RENAL EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA

TESIS DE POSGRADO

Para obtener el grado de
Especialista en Nefrología

PRESENTA

Dr. Hiram José Serrano Ortiz

Asesor:

Dr. César Flores Gama

Jefe de Servicio :

Dra. Magdalena Madero Rovalo.

Jefe de Enseñanza e Investigación:

Dr. Juan Verdejo Paris

Ciudad de México 2017



**IMPACTO DE LA BACTERIURIA ASINTOMÁTICA,
EN EL PACIENTE RECEPTOR DE ALOINJERTO RENAL**

Dr. Hiram José Serrano Ortiz

1





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

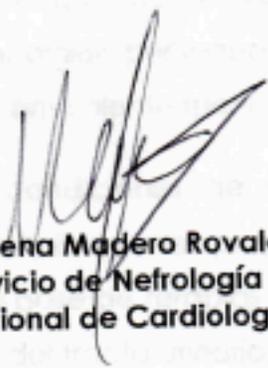
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.


VoBo.
Dr. Juan Verdejo Paris
Director de Enseñanza
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chavez"




VoBo.
Dra. Magdalena Madero Rovalo
Jefe del Servicio de Nefrología
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chavez"


VoBo.
Dr. Cesar Flores Gama
Asesor
Médico Adscrito al Servicio de Nefrología
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chavez"



**IMPACTO DE LA BACTERIURIA ASINTOMÁTICA,
EN EL PACIENTE RECEPTOR DE ALOINJERTO RENAL**

Dr. Hiram José Serrano Ortiz



INDICE:

Introducción	4
Definición y Clasificación	6
Epidemiología y Factores de Riesgo	10
Etiología y Fisiopatología	13
Manifestaciones Clínicas	16
Diagnóstico	18
Tratamiento	21
Pronóstico	23
Justificación	25
Pregunta de Investigación	26
Objetivos	26
Hipotesis Nula	27
Material y Métodos	28
Definición de Variables	32
Técnicas	33
Análisis Estadístico	34
Consideraciones Éticas	34
Cronograma de Actividades	35
Diagrama de Protocolo	36
Resultados	37
Conclusiones	52
Bibliografía	54



IMPACTO DE LA BACTERIURIA ASINTOMÁTICA, EN EL PACIENTE RECEPTOR DE ALOINJERTO RENAL

Dr. Hiram José Serrano Ortiz

3



MARCO TEÓRICO

Introducción

En últimos años la presencia de enfermedad renal crónica con indicación de terapia de remplazo renal ha incrementado, incrementando así las distintas formas de terapia de remplazo renal como son: diálisis peritoneal continua ambulatoria, diálisis peritoneal automatizada, hemodiálisis, hemodiafiltración y la forma más conveniente mencionada actualmente: trasplante renal.

Dadas las condiciones de los pacientes, los receptores de aloinjerto renal reportan complicaciones propias del prodecimiento, evolución y mantenimiento del injerto a base de terapias inmunosupresoras. Tal es el caso de la presencia de infecciones del tracto urinario, las cuales afectan, según la literatura citada, al 25 a 50% de los pacientes(1), durante el primer año; comentadas como la complicación infecciosa más frecuente en este grupo de pacientes (3).

Las formas reportadas de infección de tracto urinario en estos pacientes, son: cistitis, pielonefritis y la mas común: bacteriuria asintomatica que representa del 50 a 60%, de las infecciones del tracto urinario.

Algunos escritos comenta que la presencia de estas infecciones tiene además un comportamiento recurrente (1). Algunos de los riesgos descritos en estos pacientes para padecer este tipo de enfermedad, son la naturaleza del procedimiento, el uso de terapia inmunosupresora a altas dosis y por largos periodos o bien características como edad avanzada, sexo femenino en los receptores, entre otros (2)(4).

Ahora bien, el impacto clínico de la bacteriuria asintomatica ha sido estudiado en poblaciones como: pacientes diabeticos, pacientes embarazadas, pacientes a quienes se les ha practicado algun procedimiento urológico; determinando recomendaciones puntuales sobre escrutinio, posibles complicaciones y recomendaciones terapeuticas (3), no así en pacientes receptores de aloinjerto renal.

Algunos de los trabajos realizados han mostrado cierta relación en la presencia de bacteriuria asintomatica y el desarrollo de infecciones del tracto urinario como



IMPACTO DE LA BACTERIURIA ASINTOMÁTICA, EN EL PACIENTE RECEPTOR DE ALOINJERTO RENAL

Dr. Hiram José Serrano Ortiz



pielonefritis o cistitis; pero no con la presencia de deterioro en la función del injerto. (3). Publicaciones sobre la presencia de infección de vías urinarias y bacteriuria asintomática citan que hasta el 50% se presentan en el primer año, y de progresar a complicaciones como bacteremia muestran un incremento en la mortalidad de hasta un 11%.

Derivado de estas conclusiones, algunos autores han publicado posibles recomendaciones sobre escrutinio en los pacientes receptores de aloinjerto renal. En la mayoría de los trabajos los pacientes con bacteriuria asintomática son sistemáticamente tratados con la administración de antibióticos con base en antibiogramas durante 5 a 7 días, por tanto, pocos trabajos han reportado el comportamiento clínico y desenlace de la bacteriuria asintomática sin intervención alguna.

Este punto es de especial importancia, ya que la bacteriuria asintomática muestra un riesgo de 7.6 veces de progresar a pielonefritis y también un riesgo de progresar a cistitis (3); ahora bien, la presencia de pielonefritis y cistitis, pueden progresar a deterioro de la función del injerto, el comportamiento no es el mismo para la simple presencia de la bacteriuria asintomática; este tipo de trabajos muestra en sus deficiencias que la bacteriuria asintomática fue siempre tratada con antibióticos vía oral (3).

En contraste con este tipo de escritos, otros muestran un efecto paradójico al tratar la bacteriuria asintomática; reportando una mayor progresión a cistitis o pielonefritis en pacientes con bacteriuria asintomática que fueron tratados con antibióticos vía oral (11)(18), incluso comentan mayor recurrencia del mismo patógeno (73% contra 60%) y mayor presencia de bacterias resistentes a tratamiento antibiótico convencional (18% contra 6%), en pacientes trasplantados de riñón con bacteriuria asintomática que fueron tratados con antibióticos en comparación con los que no fueron tratados.



**IMPACTO DE LA BACTERIURIA ASINTOMÁTICA,
EN EL PACIENTE RECEPTOR DE ALOINJERTO RENAL**

Dr. Hiram José Serrano Ortiz



Definición y Clasificación

Las definiciones que han sido usadas para determinar la presencia de bacteriuria asintomática son las propuestas por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas, ("Infectious Diseases Society of America IDSA") en el 2005, (4), mismas que han sido usadas para desarrollar la mayoría de los estudios de bacteriuria asintomática en estos pacientes.

Teles definiciones son:

- Bacteriuria asintomática en hombres, como la presencia de bacterias en urocultivo con una concentración de 100 000 unidades formadoras de colonias por mililitro, de la misma bacteria, de una única muestra de orina, tomada con técnicas adecuadas de asepsia y antiseptia, sin la presencia de síntomas irritativos urinarios bajos (disuria, polaquiuria, urgencia urinaria, dolor abdominal en hipogastrio), sin síntomas sugestivos de pielonefritis (dolor en el injerto renal, fiebre), náusea, vómito o fiebre en presencia de cultivos positivos, datos clínicos de afección sistémica por infección en presencia de urocultivo positivo (fiebre, taquicardia, taquipnea, hipotermia, hipotensión, disminución del gasto urinario).(3)
- Bacteriuria asintomática en mujeres, tal definición es la misma, aunque por la constante presencia de flora saprofita en el tracto urinario femenino, las muestras requeridas de orina son 2 consecutivas con el mismo micro organismo (3); esta determinación se mantiene constante en la literatura y así en el presente trabajo, ya que aunque hay publicaciones que describen que hasta el 80% de la mujeres que tengan un primer urocultivo positivo con 100 000 unidades formadoras de colonias por mililitro, tendrán una bacteriuria real y hasta un 20% mostrara un aclaramiento espontaneo (8), por tal motivo la presencia de 2 urocultivos positivos consecutivos es necesaria.
- Bacteriuria asintomática en pacientes con catéter vesical, en este tipo de pacientes, es una la muestra requisitada, pero la presencia de micro organismos se comenta a una bacteria de forma predominante con una concentración de al menos 100 unidades formadores de colonias por mililitro (3)(4); este punto cobra importancia, ya que en el material y métodos, del presente trabajo, especificamos que la muestra 0 en el registro de cultivos de orina, sera al día 5 de haberse practicado el procedimiento quirurgico, y en ese día, la sonda vesical aun esta



presente; ahora bien, aunque la literatura señala que la concentración de bacterias necesaria para considerarlo positivo es 100 unidades formadoras de colonias por mililitro, en el laboratorio de nuestro Instituto tal concentración de bacterias no se reporta como positivo, por cuestiones automatizadas del equipo de laboratorio, por lo que consideramos como positiva la muestra cuando se reporten 100 000 unidades formadoras de colonias por mililitro.

La progresión a infección de vías urinarias sintomática, es entendida en la literatura como la presencia de Cistitis, Pielonefritis o Sepsis a partir de infección del tracto urinario.

Para tales motivos Cistitis, se define como la presencia de cultivos de orina positivos (100 000 unidades formadoras de colonias por mililitro, del mismo micro organismo), más la presencia de síntomas como disuria, polaquiuria, urgencia urinaria con o sin fiebre, y ausencia de datos clínicos de pielonefritis aguda del injerto. (13)

Pielonefritis aguda del injerto, es definida como la presencia de cultivos de orina positivos (100 000 unidades formadoras de colonias por mililitro del mismo micro organismo), más síntomas como: dolor en zona del injerto renal asociado o no a náusea, vómito, fiebre > 38 °C, con o sin la presencia de deterioro de la función del injerto (5)(13).

Sepsis urinaria, se describe a la presencia de síntomas de afección sistémica por infección (antes denominados síndrome de respuesta inflamatoria sistémica), a partir de un foco infeccioso urinario, tales síntomas son: taquicardia, taquipnea, fiebre, hipotermia, disminución del gasto urinario < 0.5ml/kg/hr, hipotensión. (17).

Disfunción aguda del injerto, en las diferentes publicaciones se define como el incremento de la creatinina sérica mayor a 0.3mg/dl, en comparación con la creatinina sérica medida previamente al evento en curso, la presencia de un gasto urinario de < 0.5ml/kg, en las últimas 6 hrs, o el incremento de proteinuria con respecto a los valores previos al evento en curso. Estos textos comentan sobre el uso de nuevos marcadores como NGAL, Cistatina C, IL18, que bien podrían ser útiles en el estudio de la disfunción del injerto a



consecuencia de infecciones del tracto urinario, aunque no hay estudios que demuestren su franca utilidad. (3)(16)

Por su parte rechazo del injerto es definido por la presencia de disfuncion renal, sin una causa aparente de la misma, mas confirmacion histologica de rechazo celular o humoral, algunos escritos comentan que si la biopsia renal no puede ser tomada, se considerara rechazo del injerto si tal fenomeno responde de forma positiva a la administraci3n de terapia para rechazo. (3)

La presencia de hospitalizaciones a partir de la presencia de bacteriuria asintomatica, se cita en la literatura, a consecuencia de la progresi3n a infecci3n de v3as urinarias complicadas o bien a la presencia de sepsis urinaria (4); la presencia de alguno de estos factores podria significar de igual forma la disfunci3n del injerto renal o un factor desencadenante para el rechazo, como se comentara mas adelante la presencia de citocinas inflamatorias IL-8, IL-6, TNF alfa, a partir de la presencia de bacterias en el tracto urinario puede incrementar la probabilidad de rechazo del injerto.

Una forma de clasificar a la bacteriuria asintomaticas, comentada en algunos textos es la derivada del carga bacteriana en el cultivo y la cantidad de leucos presentes en la muestra: Tipo 1, es entendida como una concentraci3n > 100 000 unidades formadoras de colonias por mililitro mas > 10 leucocitos por campo en la muestra; Tipo 2, concentracion > 100 000 unidades formadoras de colonias por mililitro m3s < 10 leucocitos por campo en la muestra; Tipo 3, como una concentraci3n < 100 000 unidades formadoras de colonias por mililitro mas > 10 leucocitos por campo en la muestra y la Tipo 4, una concentraci3n < 100 000 unidades formadoras de colonias por mililitro sin leucocitos. (7). El reporte en base a esta clasificaci3n, tiene como objetivo, seg3n estos trabajos, tratar de identificar que forma de bacteriuria asintomatica ser3a mas conveniente tratar, o vigilar mas de cerca; seg3n estas citas, las Tipo 1 y 4 mostraron una mayor progresi3n a infecci3n de v3as urinarias (7).

Tratar de entender o clasificar a la bacteriuria asintom3tica con respecto al tiempo de presentaci3n es tambi3n 3til, ya que seg3n la literatura, estas infecciones son mas



frecuentes durante el primer año, y dentro de este año, en los primeros 6 meses (1). Algunos reportan que son los primeros 3 meses los mas incidentes en la presentación de bacteriurias asintomaticas (2). Aunque otras referencias, hacen mención a que durante el primer mes la incidencia es mayor (5), por lo que al entender la frecuencia y temporalidad de esta enfermedad, se puede deducir el periodo en el que el escrutinio debe de ser más frecuente.

Es importante comentar de igual forma que algunas definiciones son tomadas en cuenta en base a la recurrencia de las infecciones:

- Reinfeción, un nuevo de infección de vías urinarias con un gérmen causante diferente al de la ocasion anterior, o por el mismo germen pero con diferente suceptibilidad (3, 13).
- Recaída, como la infección del tracto urinario que se presenta con el mismo germen causal con la misma sensibilidad posterior a 2 semanas de haber concluido el tratamiento antibiótico previo(3).
- Recurrencia como la presencia de > de 3 episodios de infecciones del tracto urinario en los ultimos 12 meses.

Este tipo de definiciones es de especial importancia en el caso de las infecciones de tracto urinario, ya que el tiempo de tratamiento es diferente para cada una de las antes mencionadas, e incluso si estos pacientes amerita tratamiento profilactico.



**IMPACTO DE LA BACTERIURIA ASINTOMATICA,
EN EL PACIENTE RECEPTOR DE ALOINJERTO RENAL**

Dr. Hiram José Serrano Ortiz



Epidemiología y Factores de Riesgo.

Como se comento en el inicio, la descripción de la incidencia en esta enfermedad es limitada, ya que son pocos los trabajos que describen realmente la presentación y desenlace de la bacteriuria asintomática, sin efecto del tratamiento antibiótico o profilaxis (2).

La presencia de infección de vías urinarias, representa una de las complicaciones más frecuentes en pacientes pos trasplantados, con una incidencia de hasta el 60% durante el primer año posterior al trasplante (13), y de las distintas formas de presentación la más frecuente es la bacteriuria asintomática.

Según la referencia empleada, esta incidencia puede reportarse del 25% al 47% o hasta el 60%, dependiendo del tiempo de seguimiento (67.8 meses) (12), como se comento en la parte de la clasificación del 25-35% de las bacteriurias asintomáticas se presentan en el primer mes posterior a la cirugía. Un dato importante con respecto al tiempo de presentación, es que los pacientes con bacteriuria sintomática y asintomática, en el primer mes después del trasplante, tuvieron una mayor incidencia de infección de vías urinarias en los periodos posteriores. (12).

Ahora, lo descrito en la frecuencia de presentación de bacteriuria asintomática en estos pacientes está influenciado por algunas características en los mismos, como ejemplo: hasta el 28% de los pacientes postrasplantados de riñón que mantenían una terapia de sustitución con hemodiálisis, presentaron bacteriurias sintomáticas o asintomáticas. (4).

Otros factores de riesgo comentados en la literatura son clasificados en: factores previos al trasplante: sexo femenino, diabetes mellitus, terapia de remplazo renal por tiempo prolongado antes de trasplante, litiasis renal (10), enfermedad renal poliquística, infección de vías urinarias previas al trasplante; factores propios del procedimiento: donador fallecido, complicaciones de la anastomosis, colocación de cateteres en la vía urinaria, colocación de stent's ureterales; y los propios de la evolución pos trasplante: obstrucción de la vía urinaria, reflujo vesico ureteral, reimplantación del uretero, episodios de rechazo o disfunción del injerto y la terapia inmunosupresora (12) (aunque hay distintas publicaciones que no encuentran una relación estadísticamente significativa entre

infección de vías urinarias y el tipo de terapia inmunosupresora.

IMPACTO DE LA BACTERIURIA ASINTOMÁTICA, EN EL PACIENTE RECEPTOR DE ALOINJERTO RENAL

10



Los trabajos que citan una relación entre la presencia de bacteriuria asintomática y el tipo de inmunosupresión, cometen como factor de riesgo la administración de micofenolato, globulina anti timocito y la necesidad de incrementar la dosis de los mismos (5).

Ahora bien, dependiendo de la referencias la presencia de bacteriuria asintomática se relaciona con disfunción y rechazo del injerto renal (3); además de progresión a cistitis y pielonefritis (2,3).

Con respecto a la frecuencia de progresión a infección de vías urinarias, trabajos comentan una resolución espontánea hasta en un 59% de las bacteriurias asintomáticas que no fueron tratadas con antibióticos, (7), y que hasta el 45% de las bacteriurias asintomáticas tratadas con antibióticos por un periodo de 11.5 a 12.2 días, persistieron con cultivos positivos (7); aunque al analizar los resultados no encontraron una diferencia en la progresión a infecciones de vías urinarias con síntomas, entre pacientes con bacteriuria asintomáticas con tratamiento y sin tratamiento antibiótico. Algunos autores comentan que hasta un 21% de las bacteriurias asintomáticas tratadas con antibióticos progresaron a infección de vías urinarias con síntomas, contra un 31% de bacteriurias asintomáticas sin tratamiento que progresaron a infección de vías urinarias con síntomas.

Algunos otros trabajos no muestran diferencia en la progresión a infección de vías urinarias en pacientes con bacteriuria asintomática tratada con antibióticos y sin antibióticos (8).

A este respecto, un factor de riesgo que algunos autores mencionan, es la administración de antibióticos como terapia en el periodo postrasplante, y es que según algunos trabajos citan una incidencia mayor de infección de vías urinarias sintomáticas en pacientes que padecieron bacteriuria asintomática y que fueron tratados con antibióticos vía oral, por un periodo de 7 a 14 días. (11,18).

Estos pacientes incrementaron el número de infecciones reportadas de forma posterior, e incluso recurrencia de mismo patógeno (73% en pacientes tratados contra 60% en pacientes no tratados). Incluso los enunciados de trabajos que concluyen que la



bacteriuria asintomática se relaciona con disfunción y rechazo del injerto renal (3); además de progresión a cistitis y pielonefritis, son trabajos en donde todas las bacteriurias asintomáticas fueron formalmente tratadas con antibióticos vía oral oral, por al menos 5-7 días. (3).



**IMPACTO DE LA BACTERIURIA ASINTOMÁTICA,
EN EL PACIENTE RECEPTOR DE ALOINJERTO RENAL**

Dr. Hiram José Serrano Ortiz



Etiología y Fisiopatología

La etiología bacteriana más frecuentemente reportada en la literatura son enterobacterias como: *Escherichia Coli*, *Enterobacter Faecium*, *Enterococcus Faecalis* y *Proteus SP.* (13)

La frecuencia con la que se reportan, varía dependiendo del trabajo, algunos de estos reportes realizados por sociedades de nefrología y trasplante, citan la *Escherichia Coli*, hasta en un 58.3%, *Enterococcus Faecalis* en un 11.08% (3); al igual que estudios realizados por sociedades de infectología, comentan a las bacterias gram negativas como las frecuentemente reportadas, entre ellas: *Escherichia Coli* 63-70%, aunque comentan también la presencia de germen no habituales como *Salmonella*, *Candida*, *Mycoplasma Tuberculosis*, algunas etiologías virales como *virus BK* o *virus JC* (4).

Algunos textos, reportan una frecuencia similar, aunque agregan que la mayoría de estos germen Gram negativos, son resistentes a ampicilina, sulfas y fluoroquinolonas. (11).

Como se comentará más adelante, aunque el patógeno predominante es *Escherichia Coli*, no existe una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la progresión de las bacteriurias asintomáticas a infección de vías urinarias (7).

Sin embargo la presencia de algunos patogenos como *Corynebacterium Urealyticum*, se asoció con la presencia de uropatía obstructiva. (6).

Ahora bien, la presencia de bacterias en el tracto urinario es un hecho ya descrito, pero la presencia de procedimientos en el tracto urinario y la administración de terapias inmunosupresoras parecen predisponer a padecer bacteriurias asintomáticas o sintomáticas (2).

Esta es una explicación de por que la presencia de este tipo de infecciones es mas frecuente en el periodo cercano a la cirugía (3).

Una explicación sobre la falta de síntomas en estos pacientes aun cuando la presencia de bacterias es evidente, es que la administración de drogas inmunosupresoras (3), además de los procedimientos quirúrgicos en donde el uretero pierde la inervación, ambos procedimientos necesarios en el trasplante renal, condicionan pérdida en la sensibilidad

en el tracto urinario.



Otras teorías, de carácter molecular, explican que la presencia de bacterias en estos pacientes ocasiona un incremento de los niveles de Interleucina -8, fenómeno que podría reflejar la falta de respuesta de las células de defensa o de un proceso inflamatorio oculto a nivel urinario, claro de carácter infeccioso. (13).

Dentro de la fisiopatología de la bacteriuria asintomática, vale la pena comentar que su presencia incrementa hasta 2.8 veces el riesgo de presentar rechazo del injerto, según algunos trabajos. (10). Y es que, la presencia de bacterias incrementa de igual forma los niveles de factor de necrosis tumoral o algunas otras inter leucinas inflamatorias que podrían promover la fibrosis del injerto o incrementar las probabilidades de presentar disfunción y rechazo en el injerto. (1,9).

Un punto que se a descrito ya en años anteriores es, que en relacion al tiempo que los pacientes mantuvieron terapia de remplazo renal y perdieron el gasto urinario residual, la vejiga pierde capacitancia y con ello incrementa la probabilidad de reflujo vesico ureteral y así el riesgo de infecciones del tracto urinario. (1).

La presencia de una infección en el tracto urinario como la bacteriurias asintomática en estos pacientes, puede mostrar una resolución espontánea hasta en un 59% (7). Este punto es de especial importancia, ya que en otras referencias, se ha comparado grupos de bacteriuria asintomática con tratamiento antibiótico con grupos de bacteriuria asintomática sin tratamiento antibiótico, reportando menor progresion a infección de vías urinarias sintomática en paciente sin tratamiento antibiótico, (8, 11). Comentan una mayor progresion a infecciones sintomáticas en pacientes con bacteriuria asintomática que fueron tratados con antibióticos, basados en la sensibilidad antimicrobiana (11), postulando que es probable que la administración de antibióticos como tratamiento formal, elimine la flora saprofita en el tracto urinario predisponiendo a progresión a infecciones del tarcto urinario o con recurrencia posterior al evento inicialmente tratado con antibióticos (13, 11, 8).



Como parte final de este punto, comentaremos que algunas guías en Europa mencionan un papel benéfico y protector de la bacteriuria asintomática en estos pacientes, (5); en donde su presencia evita el desarrollo de formas bacterianas más agresivas y virulentas. (5).



**IMPACTO DE LA BACTERIURIA ASINTOMÁTICA,
EN EL PACIENTE RECEPTOR DE ALOINJERTO RENAL**

Dr. Hiram José Serrano Ortiz



Manifestaciones Clínicas

Dadas las condiciones de la enfermedad, bacteriuria asintomática, la presencia de síntomas descartará la presencia de esta enfermedad, para definirse como una enfermedad diferente: cistitis, pielonefritis, sepsis urinaria. (7).

Ahora bien, algunos trabajos de sociedades urológicas, comentan que la bacteriuria asintomática, debe de ser entendida como parte del espectro de infecciones de tracto urinario que afectan al trasplante renal durante su evolución, (2), y que la bacteriuria asintomática se entiende únicamente por la falta de síntomas urinarios (disuria, polaquiuria, tenesmo , etc.) (2).

Otros trabajos de igual forma comentan que no deben de existir síntomas pertinentes a la afección de tracto urinario inferior o superior (3).

Ahora, en esta seccion de manifestaciones clínicas sera conveniente mencionar que algunos pacientes que cursan con bacteriuria asintomática (una entidad nosológica "asintomática") progresaran a infecciones del tracto urinario con síntomas, de las cuales podremos mecionar:

Cititis: la cuenta bacteriana pertinente a 100 000 unidades formadoras de colonias por mililitro en urocultivo, más la presencia de síntomas como disuria, polaquiuria, urgencia urinaria, tenesmo urinario en ausencia sugestivos de pielonefritis, la presencia de fiebre puede o no documentarse, aunque su presencia habitualmente se describe en al espectro de manifestaciones clínicas de pielonefritis (2, 3)

La otra forma de infeccion de vías urinarias que puede documentarse en el trasplante renal y mostrarse como progresión a partir de bacteriuria asintomática es la pielonefritis, que al igual que la cistitis requiere la presencia de 100 000 unidades formadoras de colonias por mililitro de una bacteria en el urocultivo, pero en presencia de síntomas como: dolor a la palpacion en zona del injerto renal, fiebre (que habitualmente se presenta en esta entidad)

(3); en la pielonefritis se describe de igual forma la presencia de síntomas



gastrointestinales asociados a dolor en la zona del injerto, tales síntomas son: náusea, vómito, diarrea y poca tolerancia a la vía oral; tales síntomas son descritos en algunos textos como síntomas atípicos en estos pacientes, pero como parte del cuadro de la pielonefritis (2).

El último espectro de manifestaciones clínicas es la presencia de sepsis urinaria a partir de algún foco infeccioso de los que hemos comentados, como recordaremos la presencia de sepsis se cita en las referencias como la presencia de síntomas antes mencionados como “ respuesta inflamatoria sistémica” o “afección sistémica por infección”, (15); tales pacientes se pueden presentar síntomas como : fiebre $>38.3^{\circ}\text{C}$, hipotermia $<36^{\circ}\text{C}$, taquicardia, taquipnea, alteraciones en el estado mental, (encefalopatía séptica (16)), disminución en el gasto urinario regular $<0.5\text{ml/kg/hr}$, e hipotensión, que es un dato clínico fuertemente sugestivo de afección sistémica por infección, TAM $<70\text{ mmHg}$. (15).



**IMPACTO DE LA BACTERIURIA ASINTOMÁTICA,
EN EL PACIENTE RECEPTOR DE ALOINJERTO RENAL**

Dr. Hiram José Serrano Ortiz



Diagnóstico

Aunque es bastante claro entender que el diagnóstico de la bacteriuria asintomática se constituye por un cuadro sin la presencia de algún síntoma más cultivos positivos (3), (se explicará más adelante); el punto es determinar cual es el tiempo de realizar las los cultivos.

Algunos trabajos han propuesto realizar cultivos cada 15 días durante el primer mes despues del trasplante, posteriormente cada mes, del mes 4 al mes 12; despues cada 2 meses, del mes 13 al es 18; y por último cada 3 meses, del mes 19 al mes 36; (3), durante cada visita o cita para realizar el cultivo, se propone realizar un interrogatorio sobre la presencia de síntomas sugestivos de infección urinaria inferior o superior (3).

Trabajos que citan en sus resultados, que la presencia de infecciones de vías urinarias, entre ellas, la bacteriuria asintomática, son muy frecuentes en el primer mes posterior al trasplante; comentaron en sus trabajos que la frecuencia en la toma de urocultivos fue cada semana durante 2 meses, despues 2 veces al mes por los siguientes 2 meses; despues cada 3 semanas por los siguientes 2 meses y por último cada mes, hasta cumplir año. (6).

Esta última recomendación se ha propuesto por algunos autores (11), de seguimiento mensual con urocultivos, al menos durante el primer año.

Aunque otros autores han recomendado, que dada la incidencia de presentación en los primeros meses, realizar los cultivos cada 3 días en los primeros 14 días posteriores al trasplante, despues cada semana durante el primer mes postrasplante, y posteriormente en cada visita de seguimiento (13).

Es importante comentar que al tiempo de realizar el cultivo de orina, se realiza una determiacion de estudios de laboratorio como: química sanguínea, biometría hemática y otros estudios generales de laboratorio. (3, 6, 11, 13).

El resultado de los cultivos es interpretado como positivo, en la mayoría de los trabajos, como lo cita la la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas, ("Infectious Diseases Society of America IDSA") en el 2005, (4),



- Bacteriuria asintomática en hombres, como la presencia de bacterias en urocultivo con una concentración de 100 000 unidades formadoras de colonias por mililitro de la misma bacteria, de una única, muestra de orina tomada con técnicas adecuadas de asepsia y antiseptia, sin la presencia de síntomas irritativos urinarios bajos (disuria, polaquiuria, urgencia urinaria, dolor abdominal en hipogastrio), sin síntomas sugestivos de pielonefritis del injerto (dolor en el injerto renal, fiebre), náusea, vómito o fiebre en presencia de cultivos positivos, datos clinicos de afección sistémica por infección en presencia de urocultvo positivo (fiebre, taquicardia, taquipnea, hipotermia, hipotensión, disminución del gasto urinario).(3)
- Bacteriuria asintomatica en mujeres, tal definición es la misma, aunque por la constante presencia de flora saprofita en el tracto urinario femenino, las muestras requeridas de orina son 2 consecutivas con el mismo micro organismo (3); esta determinación se mantiene constante en la literatura y así en el presente trabajo, ya que aunque hay publicaciones que describen que hasta el 80% de la mujeres que tengan un primer urocultivo positivo con 100 000 unidades formadoras de colonias por mililitro tendrán una bacteriuria real, hasta un 20% mostrara un aclaramiento espontaneo (8), por tal motivo la presencia de 2 urocultivos positivos es necesario.
- Bacteriuria asintomatica en pacientes con catéter vesical, en este tipo de pacientes es una la muestra requisitada, pero la presencia de micro organismos se comenta a una bacteria de forma predominante con una concentracion de al menos 100 unidades formadores de colonias por mililitro (3)(4); este punto cobra importancia, ya que en el material y metodos, del presente trabajo, especificamos que la muestra 0 en el registro de cultivos de orina, será al día 5 de haberse practicado el procedimiento quirúrgico, y en ese día, la sonda vesical aun esta presente; ahora bien, aunque la literatura comenta que la concentración de bacterias necesaria para considerarlo positivo es 100, en el laboratorio de nuestro Instituto tal concentración de bacterias no se reporta como positivo, por cuestiones automatizadas del equipo de laboratorio, por lo que consideramos como positiva la muestra cuando se reporten 100 000 unidades formadoras de colonias por mililitro.

De progresar a alguna forma de infección de vias urinarias, debemos de recordar lo comentado en la parte de síntomas clínicos, ya que las formas a las que progresarán

**IMPACTO DE LA BACTERIURIA ASINTOMATICA,
EN EL PACIENTE RECEPTOR DE ALOINJERTO RENAL**

19



este tipo de infecciones seran cistitis, pielonefritis o sepsis urinaria; las 3 ya comentadas anteriormente.



**IMPACTO DE LA BACTERIURIA ASINTOMÁTICA,
EN EL PACIENTE RECEPTOR DE ALOINJERTO RENAL**

Dr. Hiram José Serrano Ortiz



Tratamiento

En las publicaciones actuales, esta sección, es controversial, debido a la descripción incierta, de si la bacteriuria asintomática es realmente un factor de riesgo para progresión a infección de vías urinarias o disfunción del injerto, o solo es un factor de riesgo "referido". (3, 15).

Independientemente de la profilaxis administrada según los distintos centros de trasplante renal (como la administración de sulfas cada 24 horas por 6 meses (13,6), cefuroxima 750mg intravenosa, cada 8 horas, por 3 dosis de forma perioperatoria mas trimetropima con sulfametoxazol 80/400mg cada 24hrs, por 6 meses en otros por 12 meses. (14, 11)); el tratamiento esta encaminado a erradicar la presencia de bacterias en la orina.

Como comentamos, este punto es de especial importancia, por que la mayoría de los trabajos que buscan describir el desenlace de la bacteriuria asintomática comparando paciente que padecieron esta enfermedad contra pacientes que se mantuvieron libres de la bacteriuria asintomática, lo hacen siempre imponiendo tratamiento formal para bacteriuria asintomática (13), en base a antibióticos vía oral, determinados por la sensibilidad del cultivo microbiológico por 7 a 14 días.

Según otros trabajos, compararon el comportamiento de la bacteriuria asintomática en el paciente receptor de aloinjerto renal con y sin tratamiento antibiotico propusieron en su grupo de tratamiento, la administracion de al menos 10 días de antibiótico vía oral, en base a la suceptibilidad antimicrobiana (15).

De igual forma han propuesto que el tratamiento de pacientes con bacteriuria asintomatica se instauró en base a la suceptibilidad antimicrobiana con antibióticos vía oral por un máximo de 3 semanas y un mínimo de 3 días. (11).

Algunas guías infectológicas recomienda el tratamiento de la bacteriuria asintomática basados en suceptibilidad de cultivos, con antibióticos vía oral, al menos el primer mes posterior al trasplante, y por el menos 7 a 14 días (9, 6, 5).

Estas referencias comenta que ademas de instaurar el tratamiento formal para tales infecciones, si se presentan en en las primeras semanas posteriores al trasplante se



debe de proponer el retiro de cateteres doble J o sondas vesicales (9), a menos que el paciente se encuentre bajo algún tratamiento que interfiera con la cicatrización como sirolimus.

Como comentamos algunos autores proponen el tratamiento constante de la bacteriurias asintomática, sobre todo el primer mes; sin embargo la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas y Trasplantes, recomienda que posterior a los 3 meses de haberse realizado el trasplante, las bacteriurias asintomáticas no deben de ser tratadas con antibióticos, a menos que se documente incremento en los niveles de Cr. (7).

Algunos otros trabajos, comentan en su material y metodos, no solo que todas las bacteriurias asintomáticas fueron tratadas al momento de su detección, si no que dependiendo del antibiótico empleado, la administración fue distinta, para ciprofloxacino 250mg via oral cada 12 hrs, solo 3 días; para el uso de cefuroxima 250mg via oral, cada 12 horas, por 7 días y para fosfomicina 3gr via oral, una dosis en día 0 y una segunda dosis 72hrs después. (3).



**IMPACTO DE LA BACTERIURIA ASINTOMÁTICA,
EN EL PACIENTE RECEPTOR DE ALOINJERTO RENAL**

Dr. Hiram José Serrano Ortiz



Pronóstico

El pronóstico de la bacteriurias asintomática es aun, según la literatura, un punto de discusión.

Como algunos autores señalan en sus escritos, la presencia de esta enfermedad, ocasiona una producción de citocinas inflamatorias con predisposición a infecciones sintomáticas del tracto urinario y las posibilidades de disfunción del injerto. (14,13), por lo que su presencia supone un mal pronóstico para estos pacientes.

Otros autores citan que que la bacteriuria asintomática, es un riesgo claro, para progresión a infección de vías urinarias sintomática, y tales pueden incrementar hasta 2.8 veces el riesgo para padecer un rechazo del injerto (10).

En este punto, es importante mencionar, que muchos autores comentan que la actitud terapéutica que se toma para con la bacteriuria asintomática puede determinar el desenlace de la misma. Autores que comentan que, al brindar tratamiento antibiótico formal, existe el riesgo de progresión a infección sintomática con disminución de la función del injerto hasta en un 18.2%, contra un 5.6% en paciente que no fueron tratados con antibióticos (12).

Como se ha comentado a lo largo de este escrito, son varios los autores que al compara el desenlace de bacteriurias asintomáticas con y sin tratamiento antibiotico, muestran que los pacientes que fueron tratados con antibiótico terapia mostraron hasta un 73% de recurrencia en la enfermedad infecciosa, un incremento en los días de hospitalización a 6 meses y hasta un 18% de estos presentaron de forma posterior un germen con múltiples resistencias a antibióticos, contra 6% en el grupo de pacientes no tratados (11).

Finalmente señalaremos de nueva cuenta, lo que guías españolas citan en sus publicaciones con respecto a la presencia de esta enfermedad; y es que de forma alternativa, comentan que la presencia de la bacteriuria asintomática, podría jugar un papel benéfico en el tracto urinario de estos pacientes, en donde al colonizar este



epitelio evitan que germenés mas virulentos o agresivos se desarrollen y predispongan a una afección más severa (5).



**IMPACTO DE LA BACTERIURIA ASINTOMÁTICA,
EN EL PACIENTE RECEPTOR DE ALOINJERTO RENAL**

Dr. Hiram José Serrano Ortiz



JUSTIFICACIÓN:

La infección de vías urinarias en el paciente receptor de aloinjerto renal, es de las complicaciones mas frecuentemente descritas en estos pacientes.

El impacto de las infecciones urinarias en estos pacientes, representa un impacto evidente y casi siempre negativo; tales repercusiones se presentan en la estabilidad de los pacientes y del injerto renal, llegando a tener de igual forma una repercusión en gastos de salud.

Existen múltiples factores de riesgo que han sido asociados a la presentación de esta enfermedad, algunos de estos factores de riesgo son potencialmente modificables.

En la actualidad, no es claro el papel de las bacteriurias asintomáticas y su relación con las infecciones de vías urinarias como factor de riesgo.

La mayoría de los estudios propone tratamiento para las bacteriurias asintomáticas, lo que no permite conocer la historia natural de las mismas y por tanto no se puede establecer su asociación con infección de vías urinarias y si el tratamiento de la misma, realmente impacta en estos pacientes.

Realizar un trabajo que busque investigar el impacto de la bacteriuria asintomática en los pacientes con trasplante renal podría ayudar a establecer recomendaciones para seguimiento, vigilancia, tratamiento y complicaciones de esta enfermedad en este tipo de pacientes.



PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

- ¿Cuál es el impacto de la bacteriuria asintomática en receptores de aloinjerto renal en nuestro Instituto ?

OBJETIVOS:

- OBJETIVO PRIMARIO.

Determinar si la bacteriuria asintomática en receptores de aloinjerto renal se asocia con el desarrollo de infección de vías urinarias, disfunción del injerto, rechazo del injerto u hospitalizaciones en estos pacientes.

- OBJETIVOS SECUNDARIOS.

Conocer los factores de riesgo asociados al desarrollo de Bacteriuria asintomática en receptores de aloinjerto renal.

Conocer agente infeccioso causante bacteriuria asintomática, en pacientes receptores de aloinjerto renal.

Conocer si existen características particulares del huésped con bacteriuria asintomática o del agente infeccioso que se asocian a desarrollo de infecciones de vías urinarias.



HIPÓTESIS NULA:

- En receptores de aloinjerto renal la presencia de bacteriuria asintomática no se asocia al desarrollo de infecciones de vías urinarias, disfunción de injerto, rechazo del injerto, *hospitalizaciones* en el paciente postoperados por trasplante renal.



MATERIAL Y MÉTODOS:

DISEÑO DEL ESTUDIO.

- Cohorte prospectiva.
- 1 solo centro.

POBLACIÓN DE ESTUDIO.

Pacientes sometidos a cirugía de trasplante renal en el Instituto Nacional de Cardiología, "Ignacio Chavez".

Criterios de Inclusion :

Pacientes mayores a 16 años.

Pacientes sometidos a tal procedimiento de Marzo 2016 al 28 de Febrero del 2017.

Seguimiento de al menos 3 meses de reclutado el caso.

Criterios de exclusión.

- Participación en algún ensayo clínico.
- Trasplante de dos o más órganos.
- Negativa a participar en el estudio.
- Falla Primaria del injerto

Criterios de eliminación.

- Muerte intra operatoria
- Prescripción de antibiótico profiláctico por mas de 2 a 3 meses, durante el seguimiento.
- Muestra inapropiada de orina para urocultivo en 2 ocasiones consecutivas.
- Pérdida del seguimiento.



Descripción General del Estudio.

Se realizara firma de concentimiento informado.

Los pacientes seran incluidos de manera consecutiva de acuerdo a los criterios de seleccion antes mencionados.

Se realizara registro de las caracterisricas basales sociodemograficas, antropométricas y paraclínicas.

El manejo quirúrgico, anestésico y los cuidados postoperatorios inmediatos se realizarán bajo los estándares habituales de manejo.

Del empleo de catéteres y sondas vesicales.

La colocación de la sonda vesical se realiza de forma sistemática, al momento de la cirugía, se mantiene por los siguientes 5 a 7 días posteriores a la cirugía.

El cateter doble J, no se realiza de forma sistemática, si no a criterio del cirujano, en el trasplante de un donante fallecido y como anticipación en complicaciones urológicas de tipo obstructivo, durante el procedimiento.

Terapia profiláctica antibiótica.

De forma sistemática, se administra cefalotina 1 gramo intravenosa cada 8 horas, la primera dosis durante la inducción anestésica, por 3 dosis más. Sin empleo rutinario de antibióticos como profilaxis de forma posterior.

Como parte del protocolo de seguimiento y evolución se administra profilaxis para *Pneumocystis Joroveci*, con Trimetoprima / Sulfametoxazol 160-800 miligramos, 3 veces por semana, durante 6 meses, posteriores al trasplante renal.



El presente estudio es tipo observacional, el seguimiento y características pre, trans y pos trasplante se llevarán a cabo en base a las prácticas habituales de manejo, sin intervención de los investigadores.

Terapia Inmunosupresora:

Todos los pacientes reciben terapia de inducción con un bloqueador de receptor de Interleucina 2 y en caso de de presentar títulos altos de anticuerpos antidonador específicos se prescribe Timoglobulina 3 a 5 mg/kg.

El mantenimiento de la terapia inmunosupresora se realiza a base de tacrolimus, mofetil de micofenolato y prednisona.

Seguimiento.

- El seguimiento se realizara de manera prospectiva desde el día del trasplante renal (día 0), hasta cumplidos 6 meses del mismo, la muerte del paciente o la pérdida del injerto.
- Perioricidad de Consultas de seguimiento, programadas:
 - Cada 7 días durante el primer mes.
 - Cada 15 días, durante el 2º, 3er y 4º mes.
 - Cada 30 días durante el 5º y 6º mes.

En el las consultas de seguimiento se tomarán datos como: medicación actual, presencia de síntomas urinarios, hábitos miccionales, prácticas sexuales, complicaciones mecanicas, infecciosas asociadas al trasplante.



Muestras para Examen General de Orina y Urocultivo.

- Periodicidad:
 - A) Programados, de acuerdo a consultas de seguimiento.
 - B) No Programadas, cuando el paciente presente pujo, tenesmo, disuria, polaquiuria, dolor en el injerto, fiebre de origen incierto u otros síntomas sugestivos de infección de vías urinarias.

- Técnica:
 - Asepsia y antisepsia, estas técnicas de limpieza serán practicadas en la zona del meato urinario antes de obtener la muestra para urocultivo.
 - La primera orina de la mañana, será la muestra usada para el urocultivo.
 - Orina del chorro medio, será la muestra que se usará para el urocultivo.
 - Cuando tenga sonda Foley, se practicará asepsia y antisepsia de la zona para toma de muestra urinaria de la sonda urinaria.
 - La misma micción será empleada para el examen general de orina y urocultivo.
 - En mujeres con urocultivo positivo, se tomará una segunda muestra para confirmar el diagnóstico.

- Procesamiento:
 - Examen general de orina, la muestra será analizada en coloración, opacidad; se realiza además el sedimento urinario con un centrifugado de 2500 revoluciones por minuto por 5 minutos, además de cuantificación de leucocitos en 10 campos de alto poder.
 - Urocultivo, se realiza utilizando medios de cultivo como: agar sangre y agar MacConkey, a una temperatura de 37 °C +/- 1 °C, durante al menos 24 horas.



DEFINICIÓN DE VARIABLES:

VARIABLES DEPENDIENTES:

- **1.- Infección de vías urinarias:** la presencia de Urocultivos con 100,000 Unidades formadoras de colonias por mililitro, de un microorganismo predominante mas síntomas urinarios o fiebre sin otra causa específica.
- **2.- Disfunción aguda del injerto renal:** definida como lesión renal aguda, de acuerdo a los criterios KDIGO como incremento en los niveles de Cr ($>0.3\text{mg/dl}$).
- **3.- Rechazo de Injerto renal:** presencia o no de disfunción aguda de injerto mas evidencia histopatológica de rechazo de acuerdo a los criterios de BANFF.
- **4.- Pérdida del Injerto renal:** filtrado glomerular menos a 15 ml/min, correspondiente a enfermedad renal crónica estadio 5 de forma permanente o necesidad de terapia de remplazo renal de forma permanente.
- **5.- Hospitalización :** por patologías relacionadas con bacteriuria asintomática previa al ingreso, infección de vías urinarias complicada, sepsis urinaria o disfunción aguda del injerto.

VARIABLES INDEPENDIENTES:

- **1.- Bacteriuria asintomática hombres:** la presencia de urocultivo con 100 000 unidades formadoras de colonias por mililitro (una bacteria de forma predominante), en una única muestra. Sin síntomas de infección de vías urinarias o fiebre.
- **2.- Bacteriuria asintomática mujeres:** la presencia de urocultivo con 100 000 unidades formadoras de colonias por mililitro (una bacteria de forma predominante), en dos muestras consecutivas con el mismo germen. Sin síntomas de infección de vías urinarias o fiebre.



- **3.-Bacteriuria asintomática en pacientes con sonda Foley:** la presencia de urocultivo con 100 000 unidades formadoras de colonias por mililitro (una bacteria de forma predominante), en una única muestra. Sin síntomas de infección de vías urinarias o fiebre.
- **4.- Factores de riesgo habituales:** hipertensión arterial sistémica, tiempo de evolución de hipertensión arterial sistémica, Diabetes Mellitus tipo 2, tiempo de evolución de Diabetes Mellitus tipo 2, Patología Cardíaca, Tiempo de evolución de patología cardíaca, infección de vías urinarias pretrasplante, Litiasis renal pre trasplante.
- **5.- Factores de riesgo no habituales:** Partos previos y posteriores a trasplante, número de partos previos y posterior al trasplante, inicio de vida sexual activa previa o posterior al trasplante, relaciones sexuales de riesgo (sin preservativo, anales o con animales) previas y posterior a trasplante, número de parejas sexuales previas y posterior al trasplante.
- **6.- Donador renal de criterios extendidos:** donante renal vivo o fallecido mayor a 60 años de edad, con con 50 años de edad pero con antecedentes de Diabetes Mellitus Tipo 2, Hipertensión Arterial Sistémica con creatinina sérica mayor a 1.5 al momento de la donación.

TÉCNICAS

Registro Hospitalario de Receptores Aoinjerto renal.

Información de expediente clínicos

- Características sociodemográficas, antropométricas y resultados de laboratorio.
- Reportes de Microbiología, para determinación de Urocultivo en los días propuestos.

Seguimiento

- Tiempo cero (0): la primera muestras para UC, en el postrasplante renal.
- Fin: término del seguimiento a 6 meses, muerte del paciente o pérdida del injerto.



ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- **Estadística descriptiva**

Las variables cuantitativas serán expresadas como media +/- desviación estándar o mediana con percentila 25-75%

Las variables cualitativas serán expresadas como n (%).

- **Estadística analítica**

El comparativo entre grupos por t de Student, U de Mann-Whitney, Ji-cuadrada o exacta de Fisher de acuerdo al tipo de variable y su distribución.

Curvas de Kaplan-Meier para el comparativo de supervivencia entre los grupos, se empleará la prueba de log-rank.

- **Multivariado:**

Modelo de riesgos proporcionales de Cox para eventos repetidos.

En caso de variables tiempo dependientes: Modelo de Cox extendido.

- **Paquete estadístico Stata v 12.1**

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

- Observacional, bajo las prácticas locales de cuidado, sin intervención de los investigadores.
- Se guardará confidencialidad en los datos.
- Presentación ante el comité de ética.



CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

	2016					2017		
	Marz- Abr	May- Jun	Jul-Ago	Sep-Oct	Nov-Dic	Ene-Feb	Marz- Abr	May- Jun
Investigación Marc Teórico								
Elaboración del protocolo								
Propuesta de Protocolo								
Autorización de pacientes								
Seguimiento de pacientes.								
Recolección de Datos								
Conclusión del seguimiento								
Análisis de los datos								
Conclusión del protocolo								
Elaboración de propuestas								



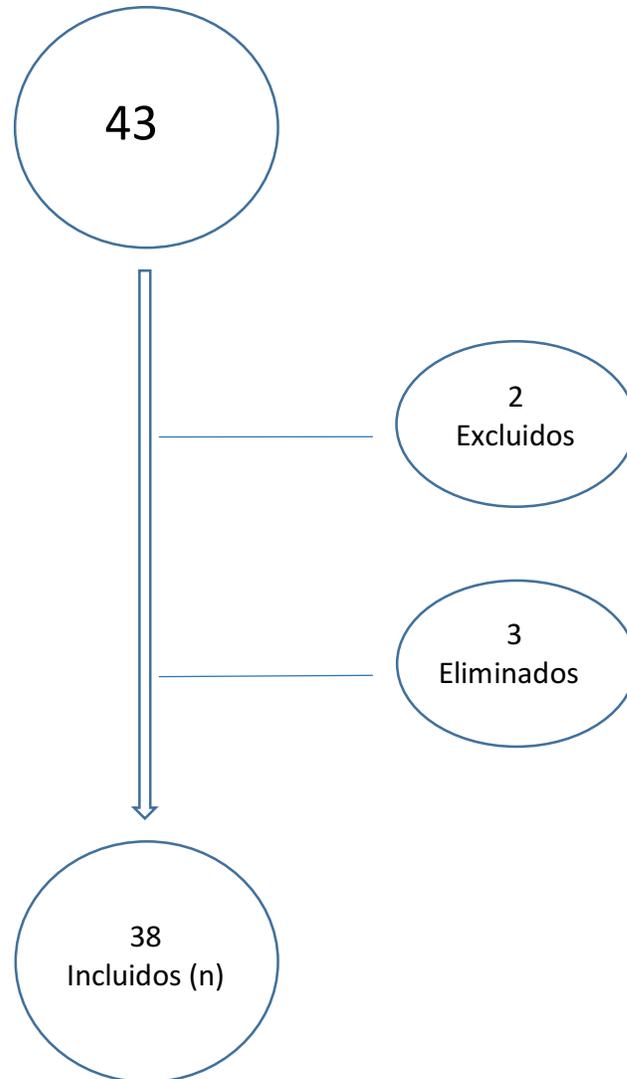
**IMPACTO DE LA BACTERIURIA ASINTOMÁTICA,
EN EL PACIENTE RECEPTOR DE ALOINJERTO RENAL**

Dr. Hiram José Serrano Ortiz

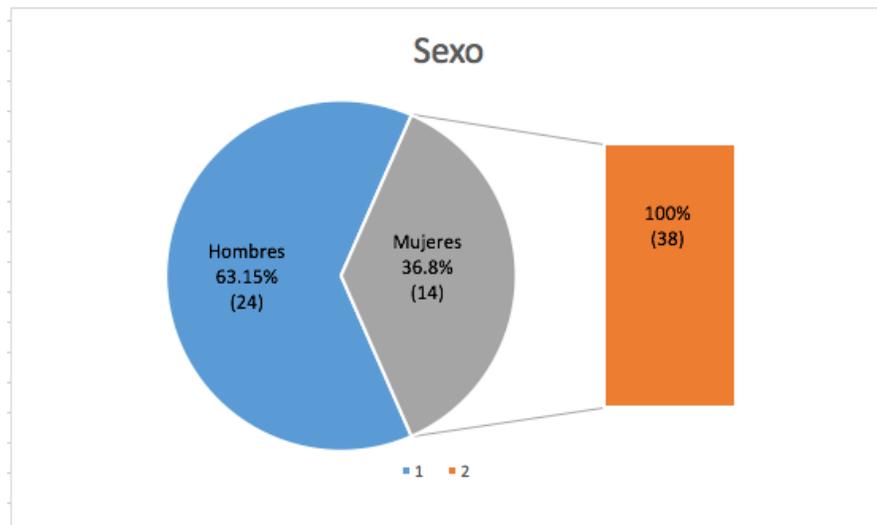


RESULTADOS :

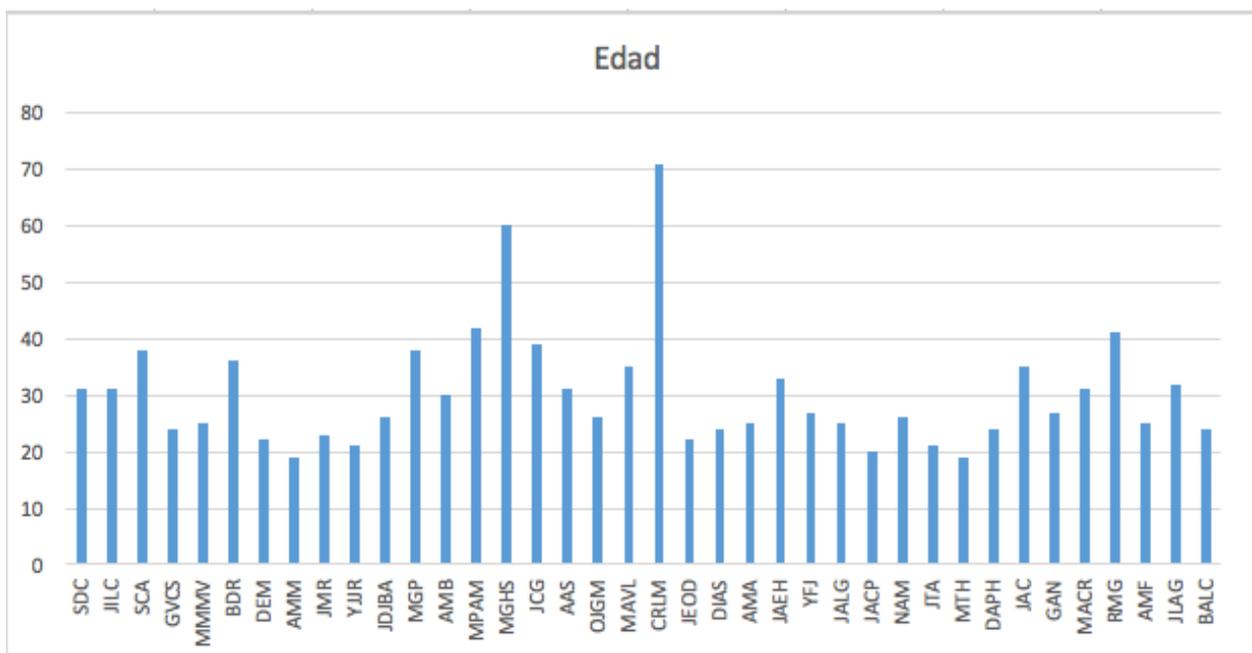
43 paciente fueron evaluados para ingresar al presente protocolo de estudios, de los cuales 2 fueron excluidos (por falla primaria del injerto); 3 fueron eliminados (2 debido a complicaciones urológicas que requirieron la administracion crónica de antibióticos de forma profiláctica) y 1 por muerte intrahospitalaria, al final consideramos un universo de 38 pacientes.



Las características generales de nuestra población fueron las siguientes: del total de pacientes incluidos (38-n), el 36.8% (14) fueron mujeres y 63.15% (24) fueron hombres.



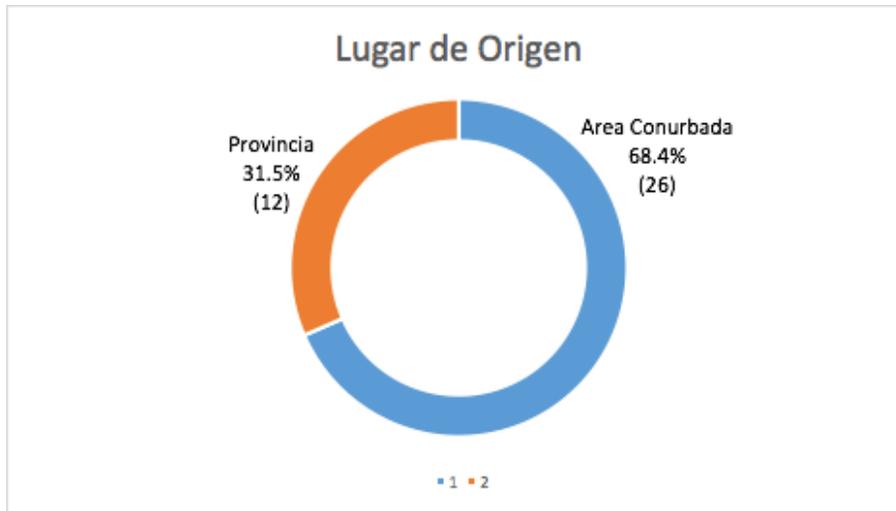
Los rangos de edad fueron de los 19 a los 71 años, con un promedio de 30.2 años y con una mediana de 26.5 años.



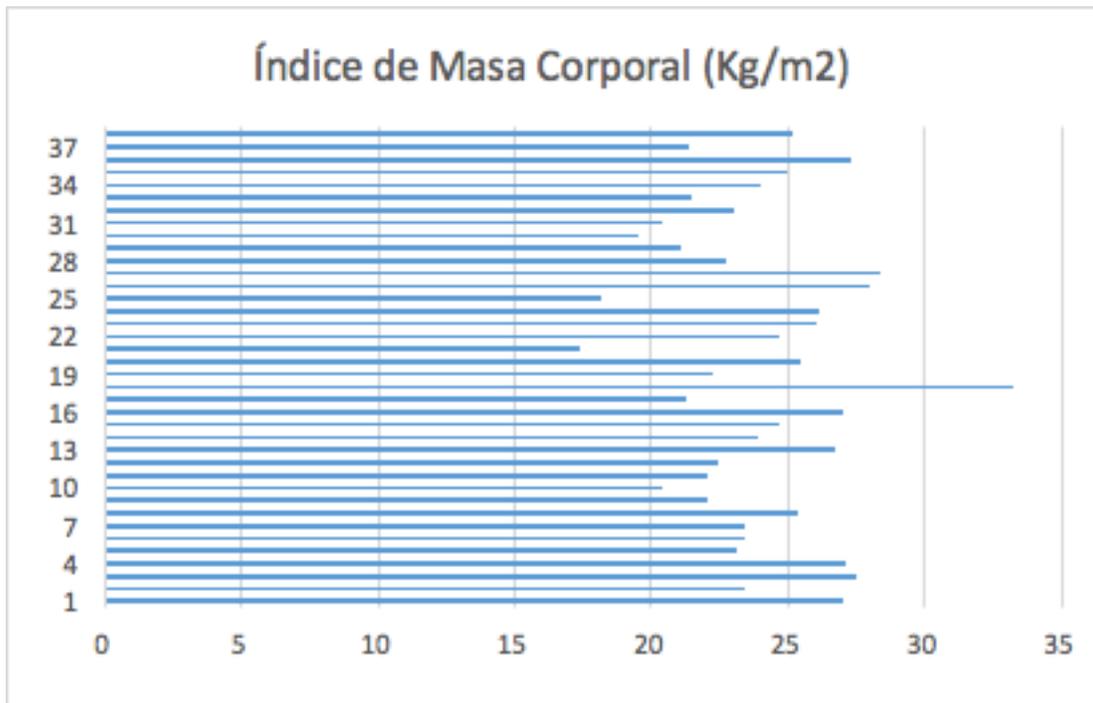
En su mayoría (68.4%), fueron pertenecientes al área conurbada (Ciudad de México y Estado de México), y el resto (31.5%), eran originarios de provincia

**IMPACTO DE LA BACTERIURIA ASINTOMÁTICA,
EN EL PACIENTE RECEPTOR DE ALOINJERTO RENAL**

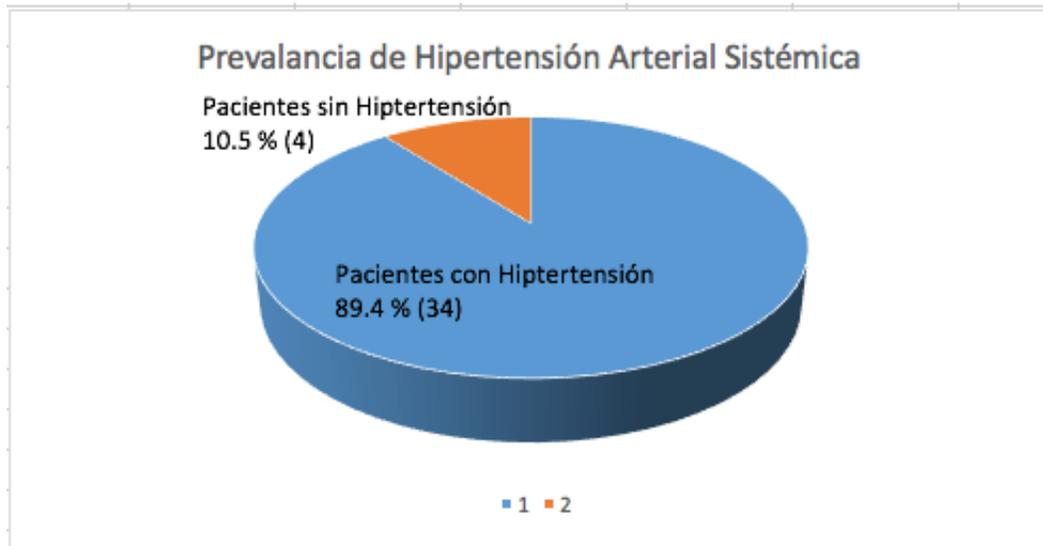




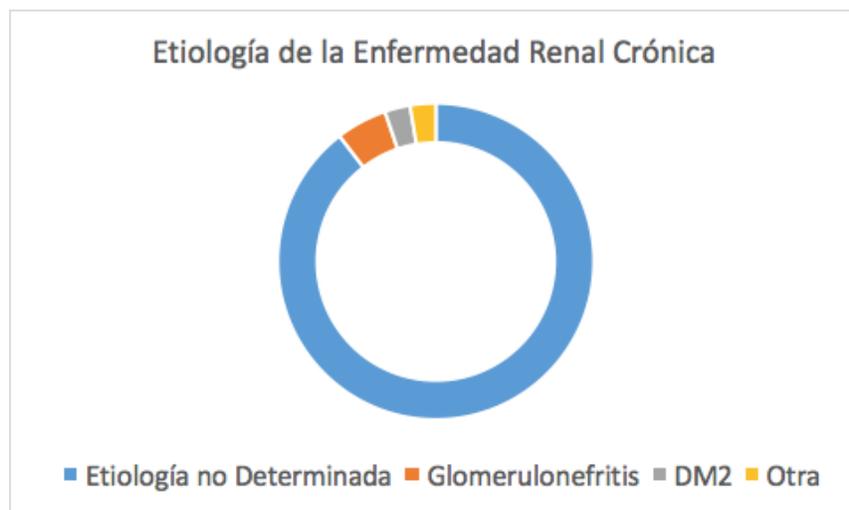
El índice de masa corporal (Kg/m^2 superficie) que fue observado en nuestros pacientes oscilo entre 17.3 y 33.2, con un promedio de 24.001 y una Mediana de 23.6.



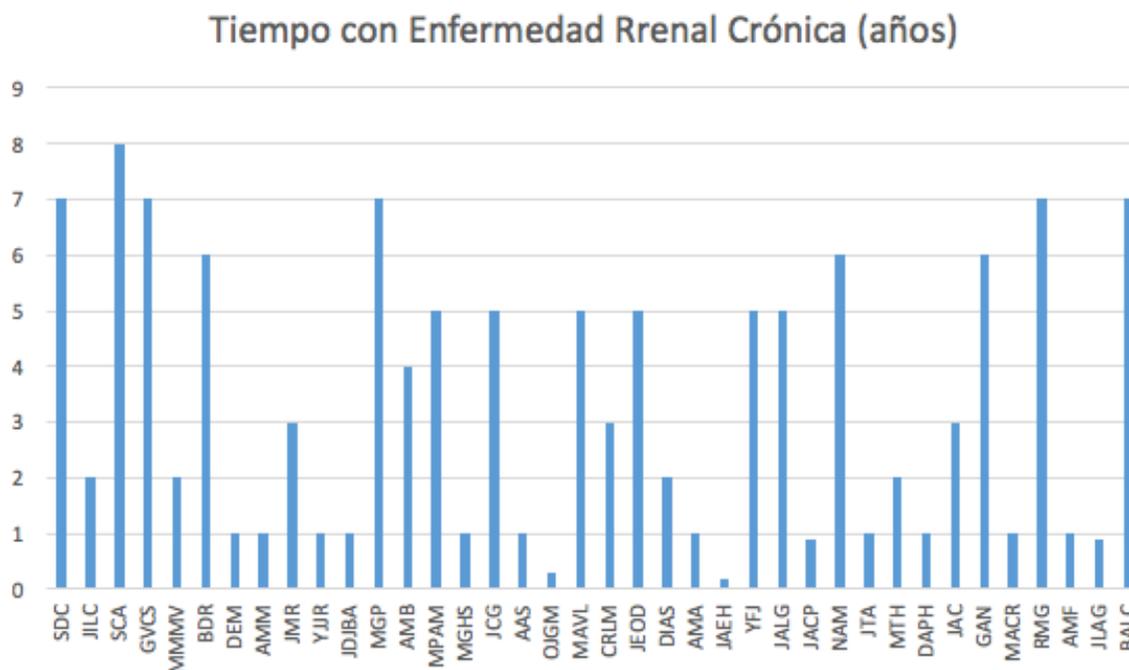
Del total de pacientes, el 89.4% (34) padecía Hipertensión Arterial Sistémica dentro de sus antecedentes personales patológicos, con un promedio de duración de 4.4 años de esta enfermedad. Es importante comentar que solo el 2.6% (1) padecían Diabetes Mellitus Tipo 2 y 21.05% (8) padecía alguna cardiopatía.



Con respecto a alguna de las características de la enfermedad renal crónica, observamos que el 89.4% (34) no cuenta con etiología determinante de la enfermedad renal crónica, seguida del 5.2 % (2) en donde la etiología de la enfermedad renal crónica fue Glomerulonefritis.



La duración de la enfermedad renal crónica fue variable, desde meses a 8 años de duración, con un promedio de 3.2 años de duración.



En resumen, las características de la población incluida en el presente estudio se muestra en la siguiente tabla:

Tabla 1- Características Generales de los Receptores	
-Mujeres	14 (36.8)
-Edad (años)	26.5 (24-35)
-Índice de Masa Corporal	24 ± 3.1
-Hipertensión Arterial Sistémica	34 (89.5)
-Diabetes Mellitus Tipo 2	1 (2.6)
Los valores son expresados como: n(%) o p50 (p25-75) o X ± DE	



Con respecto a las características de la Enfermedad Renal, observamos:

Tabla 2- Características Generales de la Enfermedad Renal	
-Etiología de la ERC:	
Nodeterminada	33 (86.8)
Glomerulopatía	3 (7.9)
DM2	1 (2.6)
Otra	1 (2.6)
-Uresis Residual	25 (7.5 – 54.5)
- Modalidad de la TSR	
Ninguna	6 (15.8)
HD	21 (55.3)
DP	11 (28.9)
-Tiempo de TSR	21.5 (7.5 – 54.5)
ERC – Enfermedad Renal Crónica; DM2- Diabetes Mellitus Tipo 2; TSR – Terapia de Soporte Renal; HD – Hemodialisis; DP – Dialisis Peritoneal. Los valores son expresados como: n(%) o p50 (p25-75) o X +- DE	

En el seguimiento de los pacientes (n 38), se diagnosticó Infección de vías urinarias en 14 de ellos, con las siguientes asociaciones .

Tabla 3 – Asociación de Riesgo de IVU y características generales del Receptor		
-Sexo Femenino	10 (71.3)	p 0.001
-Edad	31 (23 – 39)	p 0.47
-Índice de Masa Corporal	24.6±3.4	p 0.36
-HTAS.	13 (92.9)	p 0.53
IVU- Infección de Vías Urinarias; HTAS – Hipertensión Arterial Sistémica Los valores son expresados como: n(%) o p50 (p25-75) o X +- DE		



En relación a la asociación de Infección de Vías Urinarias y alguna de las características de la enfermedad renal crónica, en estos 14 pacientes:

Tabla 4 – Asociación de Riesgo de IVU con algunas características de la Enfermedad Renal Crónica			
	Sin IVU (24)	Con IVU (14)	valor de p
-Uresis Residual	14 (58.3)	11 (78.6)	0.18
-IVU en el periodo Pre TR	0 (0)	5 (35.7)	0.004
-Conducta Sexual de Riesgo	17 (70.8)	10 (71.4)	0.63
-Tiempo de TSR (meses)	21 (9 – 59)	21.5 (6-51)	0.68

IVU- Infección de Vías Urinarias; HTAS – Hipertensión Arterial Sistémica, Pre TR – pre Trasplante Renal; TSR – Terapia de Soporte Renal
 Los valores son expresados como: n(%) o p50 (p25-75) o X +- DE



La asociación de infección de vías urinarias y algunas características del trasplante renal y del protocolo de trasplante renal:

Tabla 5 – Asociación de Riesgo de IVU con algunas características del Trasplante Renal			
	Sin IVU (24)	Con IVU (14)	valor de p
-Catéter Urinario (días)	5 (5 – 5.5)	5 (5 – 6)	0.52
-Catéter doble J	9 (37.5)	9 (64.3)	0.11
Permanencia en Días	33 (26-33)	29 (22-50)	0.75
-Donante Fallecido	8 (33.3)	7 (50)	0.31
-Isquemia fría (minutos)	1249.5± 109.5	979.1± 555	0.05
-Criterios extendidos	1 (12.5)	2 (28.6)	0.44
-TSR posterior a TR	5 (20.8)	1 (7.1)	0.26
Incompatibilidades HLA	7.1± 3.1	6.8± 3.2	0.78
Panel Reactivo de Anticuerpos			
Clase I (%)	2 (0-6)	1.5 (1-4)	0.87
Clase II (%)	3 (1-6)	2 (0- 7)	0.49
Anticuerpo Antidonador Específico	8 (33.3)	5 (35.7)	0.58

IVU- Infección de Vías Urinarias; HTAS – Hipertensión Arterial Sistémica, TR – Trasplante Renal; TSR – Terapia de Soporte Renal
Los valores son expresados como: n(%) o p50 (p25-75) o X +- DE

Con respecto a la presencia de bacteriuria asintomática en el periodo posterior al trasplante renal y su asociación con infección de vías urinarias:

Tabla 6 – Asociación de Riesgo de IVU con la presencia de bacteriuria asintomática			
	Sin IVU (24)	Con IVU (14)	valor de p
-Bacteriuria Asintomática	6 (25)	11 (78.6)	0.02

IVU- Infección de Vías Urinarias.
Los valores son expresados como: n(%) o p50 (p25-75) o X +- DE



Los gérmenes encontrados como etiología de las bacteriurias asintomáticas fueron: *Escherichia Coli* (n 31), *Klebsiella Pneumonie* (n 10), *Enterobacter Cloacae* (n 6), *Enterococo Faecalis* (n 1), *Citrobacter Freudy* (n 15) entre otros como *Morganella M*, *Kluyvera A*. Para un total de 65 episodios de bacteriurias asintomáticas. 30 germenes categorizados con resistencia a penicilinas y cefalosporinas de 1ª, 2ª y 3ª generación (*Escherichia Coli* 4, *Klebsiella Pneumonie* 5, *Enterobacter Cloacae* 6, *Citrobacter Freudy* 15).

Con respecto a los gérmenes causales de las infecciones de vías urinarias encontramos: : *Escherichia Coli* (n 16), *Klebsiella Pneumonie* (n 2), *Enterobacter Cloacae* (n 1), *Enterococo Faecalis* (n 1), *Citrobacter Freudy* (n 1). Para un total de 21 episodios de infección de vías urinarias.

6 gérmenes categorizados con resistencia a penicilinas y cefalosporinas de 1ª, 2ª y 3ª generación (*Escherichia Coli* 3, *Klebsiella Pneumonie* 1, *Enterobacter Cloacae* 1, *Citrobacter Freudy* 1).

La resistencia de tales gérmenes se comenta a continuación:

Tabla 7 – Porcentaje de Resistencia en Bacteriurias Asintomáticas										
Resistencia Antimicrobiana (%)										
	Amk	Amp	Cf1a	Cf2a	Cf3a	Cf	Imp	Cpf	Nff	Fsm
<i>Escherichia Coli</i>	0	77.4	16.2	12.9	12.9	9.7	0	38.7	6.5	6.5
<i>Klebsiella Pneumonie</i>	0	10	50	50	50	30	0	60	80	20
<i>EnterobacterCloacae</i>	0	100	100	100	100	100	33.3	100	0	0
<i>Enterococo Faecalis</i>		0							0	
<i>Citrobacter Freudy</i>	0	100	100	100	100	86.7	73.3	100	6.7	0

Amk- Amikacina; Amp- Ampicilina; Cf1a – Cefalosporinas de 1ª generación; Cf2a – Cefalosporinas de 2ª generación; Cf3a – Cefalosporinas de 3ª generación; Cf – Cefepime; Imp – Imipenem; Cpf – Ciprofloxacino; Nff – Nitrofuratnoina; Fsm – Fosfomicina.



Tabla 8 – Porcentaje de Resistencia en Infección de Vías Urinarias

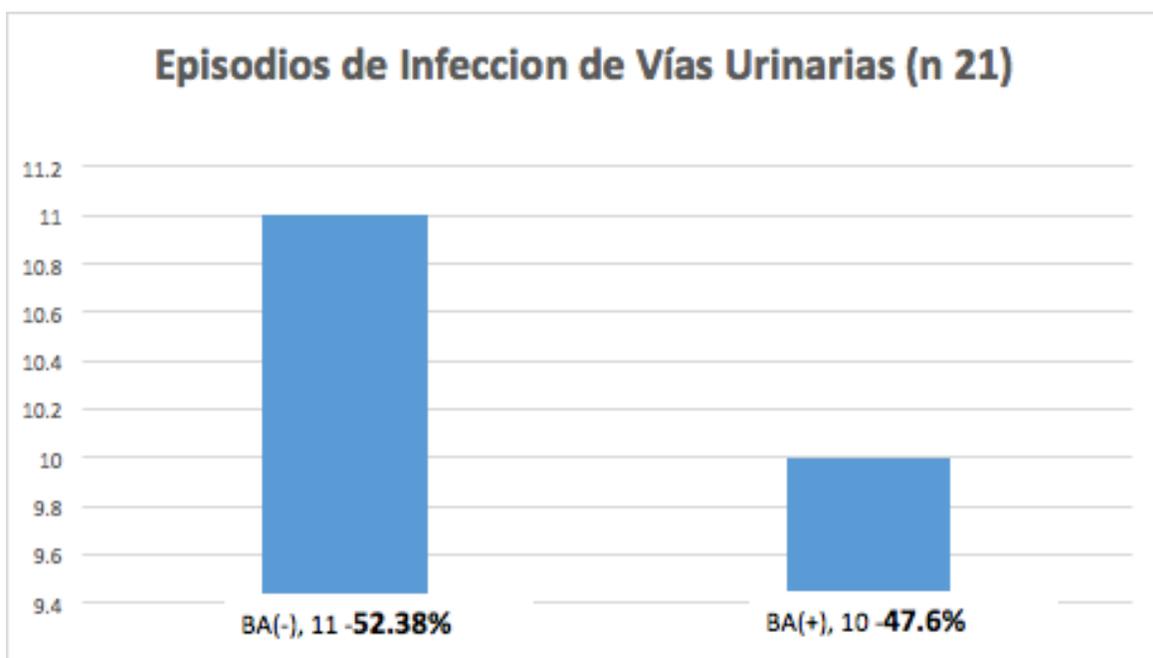
Resistencia Antimicrobiana (%)										
	Amk	Amp	Cf1a	Cf2a	Cf3a	Cf	Imp	Cpf	Ntf	Fsm
<i>Escherichia Coli</i>	0	81.3	37.5	18.8	18.8	18.8	0	43.8	6.3	0
<i>Klebsiella Pneumonie</i>	0	100	50	50	50	50	0	50	0	0
<i>EnterocbacterCloacae</i>	0	100	100	100	100	100	0	100	0	0
<i>Enterococo Faecalis</i>		0								
<i>Citrobacter Freudy</i>	0	100	100	100	100	100	100	100	0	0

Amk- Amicacina; Amp- Ampicilina; Cf1a – Cefalosporinas de 1ª generación; Cf2a – Cefalosporinas de 2ª generación; Cf3a – Cefalosporinas de 3ª generación; Cf – Cefepime; Imp – Imipenem; Cpf – Ciprofloxacino; Ntf – Nitrofuratnoina; Fsm – Fosfomicina.

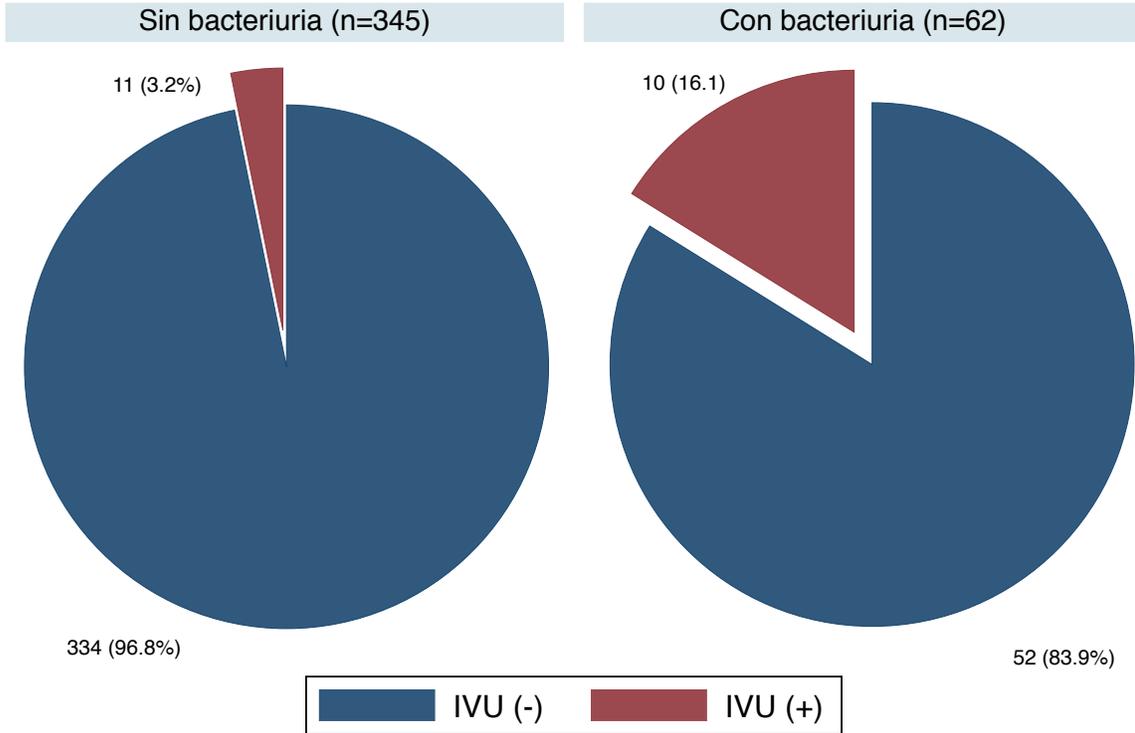


La asociación de infección de vías urinarias con la presencia de bacteriuria asintomática, mostro una relación puntual, con un incremento de hasta 4 veces en los pacientes portadores de bacteriuria asintomática ($p < 0.001$).

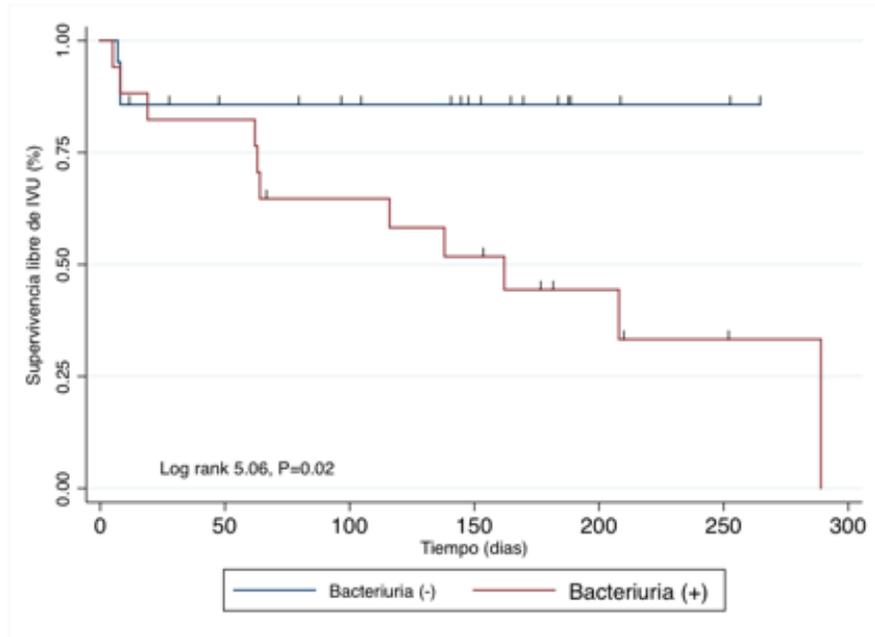
Tabla 9		Infección de Vías Urinarias.		
		No	Si	
Bacteriuria Asintomática	No	334	11	345
	Si	52	10	62
		386	21	407



Bacteriurias asintomáticas y su progresión a infección de vías urinarias (IVU)



En acuerdo con estas asociaciones, la curvas de Kaplan Meier, mostraron una asociacion entre padecer bacteriuria asintomatica y el tiempo libre de infeccion de vias urinarias.



**IMPACTO DE LA BACTERIURIA ASINTOMÁTICA,
EN EL PACIENTE RECEPTOR DE ALOINJERTO RENAL**

Dr. Hiram José Serrano Ortiz



En el análisis univariado encontramos lo siguiente:

Tabla 10 – Análisis Univariado, para la presencia de Infección de Vías Urinarias		
	HR (IC 95%)	Valor p
Sexo Femenino	5.4 (1.9-15.2)	0.001
Uresis residual	3 (1.1-8.2)	0.03
TR anticipado	2.5 (0.9-6.8)	0.07
IVU pre-TR	5.1 (2.4-11.1)	< 0.001
Donador fallecido	1.4 (0.5-3.7)	0.54
Kpdi \geq 1.28	4.2 (1.1-16.6)	0.04
Aloinmunización pre-TR	1.6 (0.7-4.0)	0.3
Catéter doble J	1.5 (0.5-4.3)	0.42
Uso de Timoglobulina como terapia de inducción.	1.5 (0.5-4.3)	0.48
Niveles de Tacrolimus (ng/ml)	0.9 (0.8-1.1)	0.72
Prednisona dosis (mg/día)	1.04 (1.0-1.1)	< 0.001
Diabetes post-TR	2.3 (0.6-8.7)	0.22
Actividad sexual post-TR	1.5 (0.6-3.9)	0.42
Complicaciones	6.7 (2.6-17.1)	< 0.001
Bacteriuria asintomática	.6 (2.0-15.6)	0.001
TR – Trasplante Renal; IVU – Infección de Vías Urinarias:		



Al realizar el análisis multivariado, encontramos:

Tabla 11 – Análisis Multivariado, para la presencia de Infección de Vías Urinarias				
	Modelo 1		Modelo 2	
	HR (IC 95%)	Valor p	HR (IC 95%)	Valor p
Sexo Femenino	3.9 (1.4-11.1)	0.009		
Uresis residual				
TR anticipado				
IVU pre-TR				
Donador fallecido				
Kpdi \geq 1.28			6.1 (1.6-22.8)	0.08
Aloinjunción pre-TR				
Catéter doble J				
Uso de Timoglobulina como terapia de inducción.				
Tracrolimus niveles (ng/ml)				
Prednisona dosis (mg/día)				
Diabetes post-TR				
Actividad sexual post-TR				
Complicaciones*	5.4 (2.1-13.5)	< 0.001		
Bacteriuria asintomática	3.4 (1.2-9.3)	1	19.1 (3.7-99.1)	<0.001

TR – Trasplante Renal; IVU – Infección de Vías Urinarias;
 Complicaciones * en referencia a los episodios asociados a lesión renal aguda, diarrea de forma intermitente o infecciones de otra índole (gastrointestinales o del tracto respiratorio).



Conclusiones:

Los resultados, en acuerdo con lo descrito en la literatura, mostraron que las infecciones de vías urinarias se presentaron en el 5.1% de los seguimientos (en 14 pacientes) y la bacteriuria asintomática en el 15% de los seguimientos (en un total de 18 pacientes).

Si mencionamos por separado la presencia de las diferentes formas de colonización bacteriana del tracto urinario con o sin síntomas, el presente trabajo reportaría 83 episodios: 74% (62) correspondientes a bacteriuria asintomática, 22.8 % (19) correspondiente a cistitis y 2.4 % (2) a pielonefritis.

El desenlace final de la bacteriuria asintomática fue la progresión a infección de vías urinarias, que como se mostró en los ejercicios de asociación, el padecer bacteriuria asintomática representó un riesgo para progresión a infección de vías urinarias, en comparación con los pacientes que no padecieron bacteriuria asintomática. Este punto, apoya la idea de que la colonización bacteriana del epitelio urinario predispone a padecer infección de vías urinarias (cistitis, pielonefritis).

Sin embargo la presencia de bacteriuria asintomática no mostró en ningún caso o seguimiento, una asociación a deterioro de la función del injerto renal, predisposición a rechazo del mismo o asociación con incremento en los días de hospitalización.

Ahora bien, dentro de los principales factores de riesgo para padecer infección de vías urinarias, según la descripción de nuestros datos, son: ser mujer, como típicamente se ha descrito en las infecciones de vías urinarias, muy posiblemente por las diferencias anatómicas en el tracto urinario de salida; uresis residual, contrario a lo que podríamos pensar por contar con una vejiga funcionando, la presencia de uresis residual como característica de la enfermedad renal crónica mostró un riesgo mayor para padecer infecciones de vías urinarias; la presencia de infección de vías urinarias pre trasplante, aunque fue un dato claro en los ejercicios de asociación, podría representar un epitelio urinario lesionado y predispuesto a infección de vías urinarias.

Factores como las conductas sexuales de riesgo y el tiempo en el que el paciente se mantuvo en terapia de remplazo renal, edad, no mostraron asociación con la presencia de infección de vías urinarias. Tampoco encontramos una asociación entre la presencia de enfermedades etiológicas de la enfermedad renal crónica y la presencia de infección de vías urinarias, sin embargo debemos de comentar que la mayoría de las etiologías en nuestros pacientes no pudo ser determinada, y solo contamos con un paciente con Diabetes Mellitus Tipo 2, entidad típicamente descrita como factor de riesgo para infección de vías urinarias.

Contrario a lo descrito en la literatura con respecto al tema, en nuestro trabajo la presencia de haplotipos iguales, el número de ADE's (anticuerpo anti donador específico) y el tipo de inducción (basiliximab o timoglobulina), no mostraron asociaciones significativas en



el riesgo para padecer infecciones de vias urinarias . (p 0.91, 0.58, 0.47), por lo que podemos inferir que si bien este tipo de características se describen como factores puntuales para rechazo del injerto o sobre vida del mismo, no parecen jugar un papel en la presencia de infecciones del tracto urinarios.

Como lo menciona las referencias la presencia de cateter doble j, el tiempo de isquemia fria y un puntaje kdpi >1.28, mostraron una asociacion en el analisis univariado y multivariado para este ultimo; lo que podria significar que factores locales o de lesion puntual al epitelio predisponene a padecer infeccion de vias urinarias (como es el caso del cateter doble j y el tiempo de isquemia).

En el presente trabajo, hemos podido evaluar la historia natural de la bacteriuria asintomatica, sin exposicion a antibioticos, en contraste con lo descrito en las fuetes, en donde hasta el 21% de las bacteriurias asintomaticas tratadas con antibioticos progresaba a infeccion de vias urinas y el 31% de las bacteriurias asintomaticas no tratadas con antibioticos progresaba a infeccion de vias urinas. En nuestra investigacion solo el 16.1% de las bacteriurias asintomaticas progreso a infeccion de vias urinarias y el restante 83.9% no mostro progresion a alguna entidad infecciosa mas compleja.

La n y el tiempo de seguimiento es poco, para concluir de forma total el timpo de bacteriurias que deben de tratarse con antibioticos y asi evitar la progresion a infeccion de vias urinarias, pero incluso en este limitado ejercicio podemos observar que la gran mayoria de las bacteriurias asintomaticas permanecio sin represtar algun efecto adverso en el huesped (infeccion de vias urinarias, disfuncion del injerto, rechazo o perdida del injerto y mayor dias de hospitalizacion.

Una valiosa idea para el seguimientos proximos en estos pacientes, es proponer tratar a los episodios de bacteriurias asintomaticas, en pacientes con riesgos claros para presentar infeccion de vias urinarias, en donde en teoria estariamos anticipanto el desarrollo de tal infeccion. Deribado de este proceso, podriamos ver que porcetaje de estas bacteriurias progresa a infecciones del tracto urinario y compararlas con la progresion de bacteriurias sin tratamiento; un punto secundario extra, seria describir la sensibilidad antimicrobiana y su patron evolutivo en el grupo de bacteiuurias asintomaticas tratadas y no tratadas.

El desenlase claro de las bacteriurias es, según este trabajo, la presencia de infecciones de vias urinarias, aun asi debemos de mantener la observacion para detectar la asociacion de las mismas con disfuncion del injerto renal, rechazo del mismo o incremento en los dias de hospitalizacion; mismos eventos que no tuvieron asocaciacion en el presente trabajo.



Bibliografía :

- The impact of urinary tract infections in renal transplant recipients, Elizabeth C. Lorenz 1 and Fernando G. Cosío 1; 2010 International Society of Nephrology(1)
- REVIEW, Urinary tract infection in renal transplantation, Markus Giessing, Arab Journal of Urology (2012) 10, 162–168 (2)
- Systematic screening and treatment of asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients; Silvana Fiorante1... 2010 International Society of Nephrology (3)
- Urinary Tract Infections and Asymptomatic Bacteriuria in Renal Transplant Recipients; Rabi Yacoub and Nader Kassis Aki; Journal of Global Infectious Disease 2011, Oct-Dec 3(4).
- 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) and the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI); Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015 (5)
- Outcome of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients, Emmanuelle Boffi El Amari¹, Karin Hadaya^{2,3}, Leo Bu⁴hler³, Thierry Berney³, Peter Rohner⁴, Nephrol Dial Transplant (2011) 26: 4109–4114. (7)
- Should we treat asymptomatic bacteriuria after renal transplantation?, Julien Coussement¹, and Daniel Abramowicz², Nephrol Dial Transplant (2013) 0: 1–3 (8)
- Urinary Tract Infections and Asymptomatic Bacteriuria in Renal Transplant Recipients, J Glob Infect Dis. 2011 Oct-Dec; 3(4): 383–389.(9)
- Antibiotic Selective Pressure and Development of Bacterial Resistance Detected in Bacteriuria Following Kidney Transplantation, G. Pouladfar, Z. Jafarpoura*, S.A.M.



Hosseini, P. Janghorban, and J. Roozbeh; *Transplantation Proceedings*, 47, 1131-1135 (2015) (10)

- Consequences of treated versus untreated asymptomatic bacteriuria in the first year following kidney transplantation: retrospective observational study; H. Green & R. Rahamimov & E. Goldberg & L. Leibovici & U. Gafter & J. Bishara & E. Mor & M. Paul; *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (2013) 32:127-131 (11).
- Urinary Tract Infections in Special Populations, Diabetes, Renal Transplant, HIV Infection, and Spinal Cord Injury, Lindsay E. Nicolle, MD, FRCPC; *Infect Dis Clin N Am* 28 (2014) 91-104 (12)
- Treated asymptomatic bacteriuria during first year after renal transplantation; J. E. Gołębiewska, A. Dezbicka-Slizien, B. Rutkowski; *Transplant Infectious Disease* 2014; 16: 605-615 (13)
- High Incidence of Bacteriuria in Early Post-Kidney Transplantation; Results From a Randomized Controlled Study, W. Parapiboon, A. Ingsathit, S. Jirasiritham, and V. Sumethkul; *Transplantation Proceedings*, 44, 734-736 (2012) (14)
- Effect of Antibiotic Therapy on Asymptomatic Bacteriuria in Kidney Transplant Recipients, MAHMOUDREZA MORADI*, MOHAMMADREZA ABBASI, AS'AD MORADI; Accepted January 2005, *Corresponding author: Department of Urology, 4th Shaheed-e-Mehrab Hospital, Doalatabad Blvd. (15)
- The early diagnosis of acute renal graft dysfunction: A challenge we face. The role of novel biomarkers, Ahmed Halawa; *Ann Transplant*, 2011; 16(1): 90-98 (16)
- Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012; R. Phillip Dellinger, MD1; Mitchell M. Levy, MD2; Andrew Rhodes, MB BS3; Djillali Annane, MD4; February 2013, *Critical Care Medicine* (17)
- Epidemiology and outcome of antimicrobial resistance to gram-negative pathogens



in bacteriuric kidney transplant recipients, Catherine Delmas-Frenette¹, Marc Dorais², Received 15 May 2016, Revised: 11 November 2016, Revised: 29 January 2017, Accepted: 12 February 2017 (18)



**IMPACTO DE LA BACTERIURIA ASINTOMÁTICA,
EN EL PACIENTE RECEPTOR DE ALOINJERTO RENAL**

Dr. Hiram José Serrano Ortiz

