

REPOSITORIO ACADÉMICO DIGITAL INSTITUCIONAL

“EFICACIA DEL ESQUEMA DE PROFILAXIS DE INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS Y SU ASOCIACION CON LA TASA DE FILTRADO GLOMERULAR AL AÑO POST-TRASPLANTE RENAL”

Autor: Ruth Morales Vargas

Tesis presentada para obtener el título de:
Licenciado en Medicina General

Nombre del asesor:
Dr. Víctor Hugo Gómez Suárez / Dr. Israel David Campos González

Este documento está disponible para su consulta en el Repositorio Académico Digital Institucional de la Universidad Vasco de Quiroga, cuyo objetivo es integrar, organizar, almacenar, preservar y difundir en formato digital la producción intelectual resultante de la actividad académica, científica e investigadora de los diferentes campus de la universidad, para beneficio de la comunidad universitaria.

Esta iniciativa está a cargo del Centro de Información y Documentación “Dr. Silvio Zavala” que lleva adelante las tareas de gestión y coordinación para la concreción de los objetivos planteados.

Esta Tesis se publica bajo licencia Creative Commons de tipo “Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada”, se permite su consulta siempre y cuando se mantenga el reconocimiento de sus autores, no se haga uso comercial de las obras derivadas.





UNIVERSIDAD VASCO DE QUIROGA

Escuela de Medicina

Hospital General “Dr. Miguel Silva”

Secretaría de Salud De Michoacán



TESIS:

“EFICACIA DEL ESQUEMA DE PROFILAXIS DE INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS Y SU ASOCIACIÓN CON LA TASA DE FILTRADO GLOMERULAR AL AÑO POST-TRASPLANTE RENAL”

Que, para Obtener el Título de Licenciado en Medicina General

PRESENTA:

Ruth Morales Vargas

ASESORES:

Dr. Víctor Hugo Gómez Suárez

Dr. Israel David Campos González

Morelia, Michoacán. Septiembre 2021

Autorización de Tesis

Dr. Raúl Leal Cantú

Director del Hospital

Dra. María Patricia Martínez Medina

Subdirectora de Enseñanza e Investigación

Dra. Blanca de Jesús Martínez Chagolla

Secretaria Técnica de COETRA

Dr. Víctor Hugo Gómez Suárez

Asesor de Tesis

Dr. Israel David Campos González

Asesor de Tesis

MPSS Ruth Morales Vargas

Sustentante

DEDICATORIA

A mis abuelos, por ser la luz de mi existencia.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco mis padres, por ser el principal motor de mis sueños. Su confianza y amor incondicional es lo que me ha permitido superar la adversidad. Espero ser un reflejo digno de ustedes.

A mi hermano, por ser mi alegría y fortaleza. Gracias por cambiarme la vida desde tu nacimiento. Nunca dejes de ponerme los pies en la tierra.

A mi padrino Ulises y su familia, a quienes admiro por su calidad humana y siempre les agradeceré por todas las ocasiones en que han sido mi refugio particularmente estos últimos meses que me han apoyado en esta etapa tan decisiva en mi vida.

Al servicio de Nefrología del Hospital General de Morelia y Consejo Estatal de Trasplantes por la oportunidad de crecimiento personal que me brindaron a lo largo de mi servicio social. Siempre admiraré el compromiso que tienen por sus pacientes y la sed de conocimiento que espero continúe sin saciarse. Particularmente agradezco al doctor Víctor Hugo Gómez Suárez e Israel David Campos González por su paciencia y apoyo, que me permitió la realización de este proyecto.

Agradezco a todos los maestros que han formado parte de la cadena de eventos afortunados que me han traído a este momento que marcará el principio del resto de mi vida. Ya que a través de su conocimiento, ejemplo y compromiso con la enseñanza me inspiraron a buscar la excelencia, a reafirmar mi compromiso con la sociedad a la que pertenezco y que eventualmente despertaron en mí el interés por la urología, la nefrología y los trasplantes.

Finalmente, agradezco a cada uno de los pacientes que confiaron su salud en nuestras manos. Particularmente a Carmen, a Elsa, a Celia, y a Salomé, Pacientes crónicos de la Unidad de Hemodiálisis “Dr. Juan Abraham Bermúdez” y trasplantados del Hospital General Morelia; quienes han marcado parte de mi identidad profesional ya que sin ellos no habría encontrado mi vocación.

ABREVIATURAS

ADA: Asociación Americana de Diabetes (por sus siglas en inglés)

BA: Bacteriuria asintomática

B-lactámico: Beta-lactámico

BLEE: Betalactamasa de espectro extendido

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

CrS: Creatinina sérica

dfr: Difolato reductasa

DM: Diabetes Mellitus

E. coli: *Escherichia coli*

EAU: Asociación Europea de Urología (por sus siglas en inglés)

EGO: Examen general de orina

ERC: Enfermedad renal crónica

HGM: Hospital general de Morelia

INEGI: Instituto Nacional de Estadística y Geografía

IL: Interleucina

IVU: Infección de vías urinarias

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

M. tuberculosis: *Mycobacterium tuberculosis*

SARS-COV2: *Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo*

ssp: especies

TFG: Tasa de filtrado glomerular

TMP/SMX: Trimetoprim-Sulfametoxazol

TRR: Terapia de reemplazo renal

UFC: Unidades formadoras de colonias

WBC: glóbulos blancos (por sus siglas en inglés)

RELACIÓN DE TABLAS

Tabla 1. Variables y unidades de medida.....	33
Tabla 2. Características clínicas basales de la totalidad de los pacientes	53
Tabla 3. Esquema profiláctico implementado y su asociación con la incidencia de IVU ...	56
Tabla 4. Asociación entre el duración del esquema profiláctico y la presencia de IVU	57
Tabla 5. Asociación entre la instrumentación urológica y la incidencia de IVU	58
Tabla 6. Comportamiento de la TFG durante el primer año post-trasplante	59

RELACIÓN DE FIGURAS

Figura 1. Flujograma de estudio.....	50
Figura 2. Agente etiológico de infección de vías urinarias	54
Figura 3. Duración de la terapia antimicrobiana profiláctica (días)	57

RELACIÓN DE ANEXOS

Anexo 1. Autorización del comité de bioética de la Universidad Vasco de Quiroga.....	74
Anexo 2. Autorización de los Comités de Ética en Investigación y de Investigación del Hospital General “Dr. Miguel Silva”	75
Anexo 3. Solicitud de Enmienda	76
Anexo 4. Autorización de Enmienda	78
Anexo 5. Hoja de recolección de datos	79

ÍNDICE

RESUMEN	10
ABSTRACT	11
INTRODUCCIÓN	12
MARCO TEÓRICO.....	14
DESARROLLO.....	27
Problema	27
Pregunta de investigación.....	27
Justificación.....	28
Objetivos.....	30
Hipótesis.....	31
MATERIALES Y MÉTODOS	31
Tipo y clasificación del estudio.....	31
Universo o población.....	31
Muestra.....	31
Definición de las unidades de observación	31
Criterios de inclusión	31
Criterios de exclusión	32
Criterios de eliminación.....	32
Definición del grupo casos	32
Definición del grupo control.....	32
Definición de variables y unidades de medida	33
Definiciones operacionales	42
Aspectos éticos	44
RESULTADOS	50
DISCUSIÓN	60
Incidencia de IVU y factores de riesgo	60
Impacto de la instrumentación urológica	61
Esquemas profilácticos implementados para IVU	62
Resistencia microbiológica en el trasplante renal.....	64
Impacto en la tasa de filtrado glomerular.....	65
CONCLUSIONES.....	67
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	69
ANEXOS.....	74

RESUMEN

Antecedentes: En 2015, en los pacientes trasplantados del 2012 al 2014 del Hospital General de Morelia “Dr. Miguel Silva”, se identificó que al menos el 51% de la población presentó infecciones de vías urinarias en el transcurso del primer año. Como factores de riesgo: sexo femenino, sobreinmunosupresión, función lenta del injerto, donador cadavérico, complicaciones urológicas y DM. La presencia de IVU se asoció con disminución de TFG de hasta un 50% (<50 ml/min/1.73 m²) al año post-trasplante (Pérez, 2015).

Objetivo general: Analizar la eficacia del esquema de profilaxis de infección de vías urinarias en el primer año post-trasplante y su asociación con la tasa de filtrado glomerular al año post trasplante renal.

Hipótesis: La eficacia del esquema de profilaxis de infección de vías urinarias en el primer año post-trasplante se asocia con mejor tasa de filtrado glomerular al final del seguimiento.

Materiales y métodos: Estudio retrospectivo de tipo casos y controles. Muestra no probabilística por temporalidad. Unicéntrico. Unidad de observación: expedientes de pacientes que recibieron un trasplante renal de enero 2015 hasta marzo 2020, con seguimiento completo el primer año post-trasplante.

Resultados: de los 36 pacientes incluidos en este estudio, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las características basales de ambos grupos. La duración del esquema profiláctico de vías urinarias de 14 días o más vs 7 días se asocia con una menor incidencia de IVU en el primer año postrasplante ($p = 0.009$). El uso de esquema profiláctico no se asoció con mejor función del injerto al año post-trasplante.

Conclusiones: Esquemas profilácticos con una duración superior a 14 días disminuyen la probabilidad de presentar IVU. El uso de un esquema profiláctico de IVU no se asocia con mejor TFG al año post-trasplante.

Palabras clave: *profilaxis, infección urinaria, post-trasplante renal.*

ABSTRACT

Background: In 2015, 51% of transplanted patients from 2012 to 2014 at HGM “Dr. Miguel Silva”, presented urinary tract infections in the course of the first post-transplant year. Major risk factors included: female sex, high doses of immunosuppressant drugs, slow graft function, cadaveric donor, urological complications and diabetes. The presence of UTI was associated with a decrease in GFR, generally less than 50 ml/min/1.73 m² (Pérez, 2015).

Main objective: Analyze the efficacy of the urinary tract infection prophylaxis scheme in post kidney transplant patients and its association with the glomerular filtration rate at the end of the first year of transplantation.

Materials and methods: Retrospective case-control study. Non-probabilistic sample due to temporality. Unicentric. Observation unit: clinical records of patients who received a kidney transplant from January 2015 to March 2020, with complete follow-up during the first year after transplantation.

Hypothesis: The efficacy of the urinary tract infection prophylaxis scheme in the first year after transplantation is associated with a better glomerular filtration rate at the end of follow-up.

Results: 36 patients were included. No statistically significant differences were observed between the baseline characteristics of both groups. The duration of the urinary tract prophylactic scheme of 14 days or more versus 7 days is associated with a lower incidence of UTI in the first year after transplantation ($p = 0.009$). The use of a prophylactic scheme was not associated with better graft function after one year transplantation.

Conclusions: prophylactic regimens lasting more than 14 days decrease the probability of presenting UTI. The use of a prophylactic UTI scheme is not associated with a better GFR one year after transplantation.

Key words: prophylaxis, urinary tract infection, post kidney transplantation.

INTRODUCCIÓN

El Hospital General “Dr. Miguel Silva”, previo a la pandemia por SARS-COV2, realizaba en promedio 30 trasplantes renales a lo largo del año. Sin embargo una vez realizado el trasplante, el paciente es sometido a inmunosupresores para evitar el rechazo del injerto, lo cual incrementa el riesgo de desarrollar procesos infecciosos complejos. Entre los cuales destacan las infecciones de vías urinarias.

En 2015, la doctora Ma. Teresa Pérez Gutiérrez, identificó que en la población de pacientes trasplantados del Hospital General “Dr. Miguel Silva” entre 2012 y 2014, al menos el 51% de la población presenta infecciones de vías urinarias en el transcurso del primer año y 62% a los 2 años lo cual lleva a lesiones deletéreas en el injerto siendo el más grave la disminución en la TFG que puede disminuirse hasta un 50% con respecto a la función basal del injerto. Además se determinó a la *E. coli* como el principal agente etiológico con baja sensibilidad a quinolonas y cefalosporina; sin embargo, la sensibilidad para cada germen es dinámica y obliga a reevaluaciones frecuentes. A lo anterior se agrega que la presencia de IVU propiciaba otras complicaciones como rechazo tubulointersticial, requerimiento de sonda ureterovesical, entre otros.

Motivo por lo que la presente investigación pretendió estudiar, en la población trasplantada del 2015 al 2020, el impacto de las medidas profilácticas implementadas, centrándose el uso de antibioticoterapia posterior al trasplante y su asociación con el desenlace de los pacientes, particularmente el impacto que pudiese tener en la disminución de la incidencia de infección de vías urinarias y la tasa de filtrado glomerular al año del trasplante renal.

Cabe destacar que existe poca estandarización respecto al esquema profiláctico ideal, además esta estrategia corre el riesgo de verse rebasada por el incremento en la resistencia de los microorganismos patógenos de la vía urinaria.

MARCO TEÓRICO

Enfermedad Renal crónica y Terapia de Reemplazo Renal

En 2017, el Instituto Nacional de Salud Pública, a través del Centro de Información para Decisiones en Salud pública (CENIDSP), informó que la enfermedad renal crónica (ERC) tiene una prevalencia del 12.2% en México. La ERC causó al menos 13.845 decesos durante el 2019, lo cual lo posicionó como la décima causa de mortalidad en México de acuerdo con datos recabados por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Se considera que por cada mil habitantes, existen 1.4 personas con diagnóstico de enfermedad renal crónica. Dicho padecimiento impacta directamente en la morbilidad y mortalidad del paciente, incrementando el riesgo a padecer enfermedades cardiovasculares que puede relacionarse a uremia y factores de riesgo cardiovascular no clásicos como es la hiperfosfatemia, proteinuria, anemia e hiperparatiroidismo que se desarrollan paulatinamente en los pacientes con ERC. La importancia de su estudio recae en que generalmente es un diagnóstico tardío por la falta de síntomas en etapas tempranas (CENIDSP, 2020). A nivel mundial se considera que tiene una prevalencia entre el 8-16%, así como una importante asociación a factores sociodemográficos como es la raza, bajo nivel educativo, ingresos bajos y poca accesibilidad a alimentos nutritivos. Actualmente 73 mil pacientes requieren terapia de diálisis o hemodiálisis en nuestro país (IMSS, 2019).

La Fundación Mexicana del Riñón A.C había estimado que para el año 2021, en México existirían 271 mil enfermos renales, de los cuales 131 mil estarán sin tratamiento, de los cuales 65,500 serán pacientes pediátricos.

A nivel global la hemodiálisis es el método más utilizado para sustituir parcialmente la función renal; sin embargo, la expectativa de vida es un tercio con respecto a personas de la

misma edad y sexo. Mientras que con el trasplante renal se logra un 45-85% con respecto a la población general (IMSS, 2019).

Chen et al. (2019) sugieren que los pacientes que reciben trasplante renal muestran una supervivencia del 86% cuando reciben el riñón de un donador cadavérico y 93% cuando es de donador vivo.

De acuerdo con reportes del Centro Nacional de Trasplantes (CENATRA), al día de hoy existen 17,251 personas en espera de recibir un trasplante renal y durante el 2020 se realizaron un total de 710 trasplantes, lo cual significa que solo el 4.1% de la población que necesita un riñón lo ha recibido.

Infecciones de vías urinarias en el post-trasplante

Iqbal et al. (2020) señalan que la mortalidad del paciente receptor de trasplante renal es de un 8.6% durante los primeros cinco años posteriores al evento quirúrgico. El 53% de estos casos suele deberse a la presencia de un foco infeccioso en algún lugar del organismo. La infección de vías urinarias es la complicación infecciosa más común en pacientes receptores de trasplante renal llevando a un 30% de estos pacientes a la hospitalización por sepsis. La prevalencia de las IVU's varía de un 7 a un 80% en la población adulta, de un centro a otro debido al uso de criterios diagnósticos diferentes, uso de profilaxis antibiótica distinta o seguimiento del paciente por periodos distintos. El sitio más común de infección es la vejiga en alrededor de un 95% de los pacientes post-trasplantados (Iqbal, 2020), (Goldman & Julian, 2019), (Giessing, 2012). Además el riesgo incrementa en los pacientes que reciben trasplante simultáneo de riñón y páncreas superando el 85% de probabilidad (Salehipour et al., 2010). La incidencia acumulada de infecciones recurrentes en el post-trasplante renal varía de 3-30% dependiendo del tiempo de seguimiento y la definición utilizada para su descripción; sin

embargo, son los pacientes que presentan un mayor riesgo de pérdida del injerto con respecto a los que solo tuvieron un episodio de IVU (Britt et al., 2017).

Tanto Salehipour et al. (2020), como Sotomayor de Zavaleta et al., (2010) identificaron que el periodo crítico con mayor riesgo de IVU es durante los primeros 3 meses posteriores al trasplante, debido a que el paciente se encuentra bajo esquemas inmunosupresores altos y generalmente requieren del uso de sonda Foley o stents urológicos como catéter doble J durante las primeras semanas.

Goldman & Julian, en 2019, definieron como infección de vías urinarias tardía a la que ocurre posterior a los 6 meses de trasplante y en este caso se han identificado como factores de riesgo niveles de creatinina sérica superiores a 2 mg/dl, así como una dosis de prednisona que supere los 20 mg/dl.

Algunos de los principales factores de riesgo asociados a IVU incluyen: sexo femenino, edad avanzada, diabetes, infección de vías urinarias previa al trasplante, periodos prolongados de hemodiálisis previo al trasplante, enfermedad renal poliquística, duración de cateterización urinaria posterior al trasplante, vejiga neurogénica, estancia hospitalaria prolongada y cálculos renales. Así como factores atribuibles al trasplante como es el uso de stent ureteral, reflujo vesicoureteral, entre otras anomalías urológicas (ej. Malformaciones, atonía vesical, quistes renales o cálculos, estenosis de uréter a nivel de la anastomosis ureterovesical y fístula urinaria), episodios de rechazo celular agudo, haber recibido en injerto a partir de donador fallecido, tiempo en el que requirió hemodiálisis y el antecedente de IVU previo al trasplante (Iqbal et al., 2020), (Goldman & Julian, 2019) (Salehipour, et al., 2010). Adicionalmente, Salehipour, et al. (2010), señalan que la terapia de inducción con globulina antitimocito tiene mayor incidencia que la que se ha realizado con basiliximab. Otros inmunosupresores asociados a mayor riesgo incluyen: azatioprina y mofetilo micofenolato.

Etiología

Tanto Iqbal et al. (2020), como Sotomayor de Zavaleta et al. (2015) concluyeron que el agente etiológico se relaciona significativamente con el sitio en donde se adquirió la infección, ya sea en la unidad de cuidados intensivos o en la comunidad. En pacientes con antecedente de trasplante renal, las bacterias gram-negativas son la etiología de alrededor del 70-76% IVU, siendo la *Escherichia coli* el agente uropatógeno principal. Otros de los patógenos asociados incluyen: *Enterobacteriaceae*, *Klebsiella*, *Enterococci*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus saprophyticus* y especies de *Streptococos*. Sin embargo, de encontrarse la presencia de *Staphylococcus aureus* puede ser indicador de infección hematógena del tracto urinario. Además *Cándida* puede colonizar de forma asintomática el tracto urinario bajo y es raro que logre la diseminación hemática.

Otros uropatógenos menos comunes incluyen *Corynebacterium urealyticum*, *M. tuberculosis*, *Salmonella* spp, citomegalovirus y adenovirus (Goldman & Julian, 2019) (Sotomayor de Zavaleta, et al. 2015).

Fisiopatología

La IVU ocurre posterior al ascenso de uropatógenos a partir de la uretra hacia la vejiga o los riñones. El mecanismo de patogenicidad de la *Escherichia coli uropatógena* (UPEC), inicia por la adherencia del microorganismo por medio de adhesinas como son el FimH, PapG, SfaS, FocH, CsgA y DrA al epitelio del tracto urinario. Estas adhesinas interactúan con receptores o sustancias constituyentes de las membranas celulares como son los glicoesfingolípidos o el ácido neuramínico, lo cual inicia cascadas de señalización llevando a la muerte celular y a su vez favoreciendo la colonización del tejido. Por otra parte, la bacteria muestra adaptación al bajo aporte de hierro que existe en la zona por medio de sistemas como es el yersiniabactina y aerobactina. Se ha demostrado que los UEPC son capaces de promover la formación de

complejos entre componentes del citoesqueleto para garantizar su persistencia. Una vez que el microorganismo se encuentra dentro del citoplasma, inicia con la formación de comunidades bacterianas intracelulares en 3 etapas: estado temprano o de formación, estado intermedio o de maduración y estado tardío en el que existe reflujos. Eventualmente el estado oxidativo persistente lleva a la filamentación que incrementa la lisis celular y favorece ciclos de reinfección (Luna, et al., 2018). Sin embargo, se ha identificado que existen otros uropatógenos con comportamientos similares como es la *Klebsiella pneumoniae*, presentan invasión de las células a nivel de la vejiga con posterior replicación a nivel del citosol, de esta forma evaden la respuesta inmune (Goldman & Julian, 2019).

La presencia de catéteres urinarios, sondas de nefrostomía, litiasis infecciosa y quistes renales favorecen las infecciones recurrentes (Sotomayor de Zavaleta, et al., 2015).

Algunos mecanismos de defensa del hospedero, incluyen la uromodulina, una proteína que se encuentra en el revestimiento del tracto urinario y entre sus funciones destaca la estimulación de IL-1, IL-6 e IL-8, así como el evitar la adherencia de UPEC. También cuenta con receptores celulares como el TLR-2, TLR-4, TLR-5 y TLR-11 los cuales reconocen patrones asociados a antígenos y logran desencadenar una respuesta inmunológica importante (Luna, 2018).

Es importante señalar que el incremento en la secreción de citocinas debido a la infección y la fiebre que pueden llegar a presentar los pacientes, pudiese aumentar reacciones inmunológicas específicas contra en el injerto, con la consecuente activación endotelial, promoviendo la infiltración leucocitaria que eventualmente comprometería la funcionalidad del injerto. Además se ha encontrado que el factor de necrosis tumoral alfa, así como la interleucina 1 (IL-1), se relacionan con rechazo del injerto.

En caso de que se realizara una biopsia para descartar un rechazo agudo del injerto los hallazgos sugestivos de pielonefritis incluyen infiltrados neutrofilico o abscesos tubulares. La tubulitis neutrofílica se asocia a la presencia de levaduras en el urocultivo hasta en un 62%. Además la presencia de granulomas y ruptura tubular pueden incrementar las sospecha de infecciones fúngicas (Salehipour, 2010).

Clasificación de la bacteriuria asintomática y de las IVU en los receptores de trasplante renal

Bacteriuria asintomática (BA): se presenta con $>10^5$ UFC/ml de organismos uropatógenos en ausencia de un cuadro clínico sugestivo de infección urinaria. Puede deberse a la contaminación de la muestra con flora perineal o a la colonización del tracto urinario sin evidencia aparente de infección, por lo que generalmente se sugiere tomar más de una muestra para corroborarlo. Debido a que la BA no se considera un estado de enfermedad no debe ser clasificada como infección de vías urinarias. Su incidencia es difícil de determinar, particularmente en la población que se encuentra recibiendo profilaxis antimicrobiana y antes de los dos meses post-trasplante la mayoría de los pacientes aun cuentan con sonda urinaria o catéter doble j que podría facilitar la colonización bacteriana.

Coussement, et al. (2019) determinaron que la incidencia acumulada en el post-trasplante suele ser de 4-51% dependiendo del seguimiento y el centro en donde se realice la valoración, sin embargo algunos estudios en Europa sugieren que menos del 10% de los pacientes trasplantados que la presentan desarrollarán pielonefritis en los próximos 17 meses.

Cistitis aguda simple: caracterizada por la presencia de disuria, urgencia urinaria, incremento en la frecuencia, dolor suprapúbico y en algunos casos hematuria; no asociada a síntomas sistémicos, en ausencia uso crónico de catéter JJ, sonda de nefrostomía o sonda urinaria. En estudios paraclínicos complementarios se observa leucocitosis (>10 WBC/mm³) y

en examen general de orina $>10^3$ UFC/ml de algún organismo uropatógeno (Goldman & Julian, 2019). Cabe destacar que la presencia de neutropenia no excluye el diagnóstico de IVU pero si obliga a investigar otras patologías. Sin embargo en algunos casos la inmunosupresión con cortisona y por los efectos asociados a denervación del órgano durante el trasplante, algunos síntomas pueden encontrarse atenuados, particularmente en los pacientes de mayor edad (Giessing, 2012).

Pielonefritis aguda / IVU complicada: es la presencia de sintomatología urinaria asociada a un cuadro clínico sistémico como es la fiebre, escalofríos, malestar general, inestabilidad hemodinámica, leucocitosis, dolor en flanco en donde se encuentra el injerto, bacteremia que presenta el mismo microorganismo que el encontrado en la orina. Así como un EGO que muestre $>10^4$ UFC/ml de algún uropatógeno. También se considera una de las características de la infección complicada su asociación con alteraciones estructurales y funcionales a lo largo del tracto urinario como es la presencia de prostatitis, sondas de nefrostomía o cateterismo vesicales (Goldman & Julian, 2019).

Las IVU recurrentes se determina posterior al diagnóstico de infección en la vía urinaria en 3 o más ocasiones en un periodo de 12 meses. Y suele asociarse a incremento en el riesgo de resistencia a cefalosporinas de primera y tercera generación, TMP/SMX, nitrofurantoína, quinolonas, aminoglucósidos y B-lactámicos de espectro extendido (Salehipour, et al., 2010).

Piuria: presencia de >24 leucocitos/mm³ en orina (Coussement, et al., 2019).

Esquemas de profilaxis de infección de vías urinarias en el peri-trasplante

Es indispensable determinar la presencia de alteraciones en la anatomía de la vía urinaria para iniciar el abordaje correspondiente en conjunto con especialistas en urología previo al trasplante. Los factores urológicos deben clasificarse en factores reversibles con tratamiento (ej. Obstrucción ureteral, sonda urinaria temporal, bacteriuria asintomática y disfunción vesical

neurógena controlada), así como en factores urológicos no modificables (ej. Sonda urinaria a permanencia, obstrucción no resuelta o disfunción vesical neurógena descontrolada).

Es importante señalar que el uso de sonda urinaria, incrementa el riesgo de bacteriuria de un 3-10% por cada día de uso, una vez transcurridas las primeras 48 horas de uso, en pacientes no inmunocomprometidos, considerándose de uso prolongado cuando permanece por más de 14 días. Lo anterior ocurre debido a que permite la adherencia bacteriana mediada por adhesinas, con posterior pérdida de la mucosa uroepitelial (Iqbal et al., 2020), (Sotomayor de Zavaleta, et al., 2015), (Bonkat, et al., 2019).

Así mismo, como parte de del protocolo pre-trasplante es importante verificar que el paciente receptor cuenta con una vejiga segura, en otras palabras una vejiga que no propiciará el daño al injerto por incremento en el riesgo de IVU, lo cual se determina como sigue:

- Capacidad vesical cistoscópica y/o cistométrica que supere los 300 ml.
- Presión a capacidad vesical máxima menor a 30 cm H₂O.
- Flujo miccional superior a 18 ml/seg.
- Menos de 2 años en anuria, debido a que cuando se excede este tiempo los pacientes sufren cambios funcionales como es disminución de la capacidad, la acomodación vesical y existe un incremento en la hiperactividad del detrusor.
- Ausencia de hiperactividad del detrusor y acomodación conservada.
- Esfínter competente.
- Vaciamiento completo (González, et al., 2010).

Se sugiere que durante el periodo inmediato al post-trasplante se busque intencionadamente infecciones asociadas a colonización del donador que pudiesen contaminar al injerto. Motivo por el que debe utilizarse profilaxis antimicrobiana en el periodo perioperatorio. Generalmente se elige monoterapia a partir de penicilinas o cefalosporinas.

Posteriormente es recomendable vigilar otros factores que pudiesen favorecer el desarrollo de infecciones urinarias como es la infección asociada a hábitos sexuales y deficiencia hormonal (principalmente en pacientes del sexo femenino); prostatitis o hiperplasia prostática obstructiva (sobre todo en pacientes masculinos con más de 60 años) que dificulten mecánicamente la uresis, así como el control adecuado de la glicemia en pacientes que reciben seguimiento por diabetes mellitus. Sin embargo, no es recomendable la duración prolongada de esquemas antibióticos en estos casos debido al aumento en la resistencia de los agentes patológicos. Por lo tanto, es necesario implementar medidas no farmacológicas adicionales como evitar posponer el deseo de orinar, evitar el uso de ropa interior ajustada, orinar inmediatamente después de tener actividad sexual, consumo de poco más de 2 litros de agua libre al día, evitar irritantes como es el café, alcohol y tabaco; considerar el uso de estrógenos tópicos en mujeres que se encuentren cursando la menopausia, además de incluir el consumo vitamina C y arándanos a la dieta. Cabe destacar que la efectividad de estos últimos está por demostrarse (Giessing, 2012), (Bonkat et al., 2010).

Algunas de las medidas que se han utilizado en la profilaxis de infección de vías urinarias en los pacientes post-trasplantados incluyen:

- Retiro temprano de catéteres, sin embargo no está determinada la duración ideal.
- Uso de TMP 160-320mg/SMZ 800-1600 mg.

Originalmente la KDIGO sugería una duración promedio de 6 meses, máximo 12. Se ha encontrado mayor efectividad cuando se utilizan esquemas a dosis altas (Iqbal et al., 2020). Sin embargo, su aplicabilidad actual se encuentra limitada por la resistencia bacteriana. Lo que obliga a los diferentes centros a encaminar esquemas enfocados en las características individuales y no a la administración sistemática de medicamentos. Se ha descartado el uso de

ciprofloxacino como antibiótico profiláctico por el riesgo incrementado de neumonía por *Pneumocystis carinii*.

- Sustitución con cefalexina del TMP/SMX en los pacientes intolerantes a este último (Bonkat, et al., 2019).
- Cateterismo intermitente en caso de orina residual importante.
- Algunas posibilidades en el futuro podría ser la vacunación con microorganismos inactivados de *E.coli*, *Morganella morganii*, *Proteus*, *Klepsiella*, *Enterococcus faecalis*.

Por otra parte la Asociación Europea de Urología (EAU por sus siglas en inglés) en su Guía sobre Trasplante renal, señala que la presencia de reflujo vesicoureteral ocurre en 1-86% de los pacientes. Y los casos de pielonefritis aguda del injerto se ha presentado en alrededor del 13% de los receptores, particularmente favorecido por infección de vías urinarias e infección por citomegalovirus. En los casos en que coexistan ambas complicaciones pudiese ser útil la inyección endoscópica de dextranmero o copolímero de ácido hialurónico para disminuir la morbilidad asociada, sin embargo aún es baja la tasa de éxito con este procedimiento (Breda, et al., 2020).

Otro de los señalamientos de la EAU, en su Guía sobre las infecciones urinarias actualizada en el 2019, indica que el uso de antibiótico no genera diferencias significativas en la corrección de bacteriuria asintomática, pérdida del injerto o cambios en la TFG en los 24 meses siguientes. Por lo tanto no se recomienda el uso de antibióticos para la corrección de la bacteriuria asintomática (Iqbal et al., 2020), (Bonkat, et al., 2019).

Sin embargo, se han propuesto manejos poco usuales en pacientes con enfermedad renal crónica que se conoce muestran colonización vesical importante previo al trasplante. Por lo que se les realiza la instilación de amikacina 1 gramo en adultos, 30 mg/kg en pacientes pediátricos diluido en solución salina, que se ha comparado con grupos de control que no reciben

el manejo y se da seguimiento por al menos tres meses posteriores al trasplante. El primer grupo mostró una incidencia del 25% mientras que del grupo de pacientes que no recibieron tratamiento el 49% presentó IVU ($p=0.0007$) (Iqbal et al., 2020), (Salehipour, et al., 2010).

Complicaciones asociadas al uso de antibióticos

Modificación del comportamiento de inmunosupresores (como es el incremento en la nefrotoxicidad asociada a TMP-SMZ y gentamicina en los pacientes que reciben inhibidores de la calcineurina), resistencia bacteriana y proliferación de *Candida* spp., neumonía por *Pneumocystis jirovecii* o diarrea por *Clostridium difficile*, debido al impacto en la biota del uso prolongado de antibióticos (Giessing, 2012), (Coussement, et al., 2019).

Resistencia a antibióticos

Existe una tendencia al alza en la resistencia de los uropatógenos al manejo habitual con antibióticos. En algunos estudios se ha reportado hasta un 83% de bacterias *E.coli* con resistencia trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) en el tiempo en el que se utilizó como profilaxis en post-trasplantados comparado con el 13% de resistencia habitual que existía previo a su uso como profilaxis. Y resistencia a ciprofloxacino que supera el 75% de los pacientes.

Se ha determinado que la presencia de infecciones asociadas a organismos multidrogoresistentes incrementa la probabilidad de presentar IVU recurrente. Los pacientes que se encuentran en unidades de terapia intensiva posterior al trasplante tienen la posibilidad de adquirir una Enterobacteria productora de betalactamasas de amplio espectro de un 2 a un 33% dependiendo de la región en donde se encuentre.

Los microorganismos que se han detectado con mayor resistencia a carbanapenémicos incluyen las *Pseudomonas* (23.9%), *Klebsiella* spp. (9.5%) y *E. coli* (1.1%), lo cual en ocasiones

permite la administración de antibióticos nefrotóxicos como es la colistina que a su vez generan efectos deletéreos a nivel del injerto (Goldamn & Julian, 2019).

Mecanismos de resistencia contra intervenciones antimicrobianas particularmente por parte de *E. coli*

El mecanismo de acción del Sulfametoxazol es la inhibición de la síntesis de la dihidropteroato sintasa, y el Trimetopim se encarga de inhibir a la enzima dihidrofolato reductasa, ambas enzimas se requieren para la síntesis de ácido fólico.

En términos generales, los tipos de mecanismos moleculares de resistencia que se destacan por su importancia incluyen: inactivación enzimática, alteraciones en el sitio blanco y alteraciones de la permeabilidad. En algunos estudios se ha investigado la relación entre la resistencia de *E. coli* con respecto a Trimetoprim, la cual se encuentra caracterizada por modificaciones en la dihidrofolato reductasa (*dfr*), la cual es codificada por los genes *dfr*, que pueden llegar a ser 30 diferentes y generalmente se asocian con integrones tipo I y II. El primer grupo es móvil y se relaciona con casetes de resistencia antibiótica y el segundo grupo, también se denomina superintegrones debido a que se encuentran a nivel cromosómico principalmente y no suelen asociarse significativamente a procesos de resistencia bacteriana. Siendo las variantes de dihidrofolato reductasa más prevalentes: *drfA1*, *drf8*, *drfA14* y *drfA17*, además puede coexistir más de uno.

En el caso del sulfametoxazol se trata de genes *sul1*, *sul2* y *sul3* que codifican variantes de la enzima dihidropteroato sintasa para evadir el efecto del antibiótico.

Los integrones se agregan a transposones que se ubica en los plásmidos, transmitiendo generalmente genes de resistencia a antibióticos. Resultando en una diseminación horizontal de resistencia entre las bacterias (Brolund, et al., 2010), (Mosquito, et al. 2011).

En lo que respecta a otros grupos de antibióticos *E. Coli* logra la síntesis de betalactamasas para evadir a los betalactámicos; presenta mutaciones puntuales que cambian características de las topoisomerasas, alterando la actividad de las quinolonas y propicia la presencia de bombas de flujo específicas para contrarrestar el efecto de las tetraciclinas, por mencionar algunos ejemplos.

Antecedentes en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”

En 2015, la doctora Ma. Teresa Pérez Gutiérrez, realizó una investigación que valoró la infección de vías urinarias en los receptores de trasplante renal, factores de riesgo asociados y su impacto sobre la función del injerto durante el primer año posterior al trasplante. En dicha investigación logró identificar que alrededor de un 62% de la población estudiada presentó al menos un episodio de infección urinaria a lo largo del seguimiento. Siendo *E.coli* el agente etiológico con mayor prevalencia, seguido por *Cándida spp.* Los pacientes en los que se encontró *E. coli BLEE*, tenían antecedente de diabetes mellitus, sobreinmunosupresión y se encontró una asociación efectos deletéreos en el injerto como lesión renal aguda y disminución de la tasa de filtrado glomerular $<50 \text{ ml/min/1.73 m}^2$. A su vez, en los pacientes en los que se corroboró IVU, también se documentó una mayor incidencia en eventos de rechazo agudo tubulointersticial, mayor toxicidad crónica, requerimiento de colocación de sonda ureterovesical, entre otras complicaciones urológicas posteriores al trasplante. Durante el estudio no se observó diferencia entre recaída y reinfección por microorganismo distintos, además no se logró recuperar los resultados de cultivo y susceptibilidad antimicrobiana de todos los pacientes.

DESARROLLO

Problema

En 2015 se encontró que en la población de pacientes trasplantados del Hospital General “Dr. Miguel Silva” en los dos años previos, al menos el 51% de la población presenta infecciones de vías urinarias en el transcurso del primer año y 62% a los 2 años lo cual lleva a lesiones deletéreas en el injerto siendo el más grave la disminución en la TFG que puede disminuirse hasta un 50% con respecto a la función basal del injerto. Adicionalmente, se determinó a la *E. coli* como el principal agente etiológico con baja sensibilidad a quinolonas y cefalosporina; sin embargo, la sensibilidad para cada germen es dinámica y obliga a reevaluaciones frecuentes (Pérez, 2015).

Motivo por el que es necesario medir la eficacia de los métodos profilácticos empleados en los últimos 5 años en nuestro centro para analizar el impacto que representan con respecto a la disminución de las infecciones urinarias en el primer año post-trasplante para concientizar al clínico con respecto de las principales limitaciones de la terapéutica habitual y propiciar la implementación de tratamientos que sean viables económicamente, no aumenten el incremento en la resistencia a antibióticos y sobre todo garanticen la preservación del injerto.

Pregunta de investigación

¿Cuál es la eficacia del esquema de profilaxis de infección de vías urinarias en el primer año post-trasplante y su asociación con la tasa de filtrado glomerular al año post trasplante renal en el Hospital General “Dr. Miguel Silva” en el periodo 2015-2020?

Justificación

Magnitud

En el Hospital General “Dr. Miguel Silva” se han realizado, aproximadamente, 30 trasplantes de riñón al año, sin embargo durante el primer año post-trasplante al menos un 51% de la población habrá presentado una infección de vías urinarias. La cual se encuentra asociada a factores de riesgo no modificables como es sexo femenino, diagnóstico de diabetes previo al trasplante, función lenta del injerto, complicaciones urológicas y donador cadavérico. Cabe destacar que se ha asociado el diagnóstico de IVU durante el primer año como factor de riesgo con mayor probabilidad para reducir a la TFG a menos del 50%.

Trascendencia

Se buscó beneficiar a los pacientes que serán trasplantados en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”, por medio de facilitar a sus médicos tratantes la determinación objetiva de la efectividad del esquema profiláctico que se ha utilizado para propiciar la consideración de mejoras y continuar las prácticas que tengan mayor tasa de éxito para lograr una menor incidencia de IVU en el primer año posterior al trasplante, favoreciendo la sobrevida del injerto. Es necesario trabajar para lograr tratamientos individualizados costo-efectivos.

Este trabajo buscó propiciar un uso razonable de antibióticos que permita una adecuada cobertura de los agentes etiológicos que han destacado en la población atendida por el Hospital General de Morelia “Dr. Miguel Silva”.

Por otra parte, el contexto que ha propiciado la pandemia por SARS-COV2, ha obligado a buscar alternativas para disminuir la hospitalización de pacientes trasplantados por el alto riesgo de complicación.

Factibilidad

Esta investigación se pudo realizar a partir de la revisión de expedientes de los pacientes trasplantados en los últimos 5 años, sin implicar un costo adicional para el hospital o el paciente.

Además, el servicio de Nefrología del Hospital General de Morelia, proporcionó bases de datos sobre los manejos y el seguimiento del paciente post-trasplantado lo cual facilitó complementar la información.

Se requirió una inversión mínima de 20 horas a la semana por parte del investigador principal.

Vulnerabilidad

En términos generales la población que se ha atendido en el Hospital General “Dr. Miguel Silva” tiene recursos económicos limitados, por lo que toda estrategia que se logre implementar que no aumente los costos de atención podría favorecer los desenlaces de esta población. El rápido avance de la resistencia bacteriana nos ha obligado al continuo estudio de su comportamiento para mejorar los esquemas de tratamiento y profilaxis sin hacer un uso indiscriminado de los antibióticos.

La pandemia por SARS-COV2 modificó drásticamente la tasa de trasplantes promedio del Hospital General “Dr. Miguel Silva”, además de que dificultó el seguimiento adecuado del paciente post-trasplantado, motivo por el existen limitaciones en la generación de información en lo que respecta a la evolución de los pacientes a lo largo del 2020.

Riesgo

La investigación representó un riesgo menor al mínimo para los sujetos de estudio ya que se recabaron datos a partir de sus expedientes, por lo que no se expuso de forma innecesaria al ambiente intrahospitalario, ni se modificó el tratamiento actual. Toda la información fue manejada con absoluta confidencialidad; sin embargo, no se descarta la posibilidad de pérdida de información personal.

Objetivos

General

Analizar la eficacia del esquema de profilaxis de infección de vías urinarias en el primer año post-trasplante y su asociación con la tasa de filtrado glomerular al año post trasplante renal.

Específicos:

- I. Describir las características clínicas basales y esquema profiláctico de infección de vías urinarias descritas en expedientes de pacientes receptores de trasplante renal entre enero 2015 – marzo 2020.
- II. Explorar la asociación entre la prescripción de esquema profiláctico y el desarrollo de infección de vías urinarias.
- III. Analizar la asociación entre la presencia de infección de vías urinarias y la función renal evaluada mediante tasa de filtrado glomerular al año post trasplante.

Hipótesis

La eficacia del esquema de profilaxis de infección de vías urinarias en el primer año post-trasplante se asocia con mejor tasa de filtrado glomerular al final del seguimiento.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo y clasificación del estudio

Estudio retrospectivo de tipo casos y controles, cualitativo.

Universo o población

Expedientes de pacientes con trasplante renal.

Muestra

Muestra no probabilística por temporalidad, se incluyeron todos los expedientes de pacientes trasplantados en el Hospital General “Dr. Miguel Silva” durante enero 2015 a marzo 2020.

Definición de las unidades de observación

Expedientes de pacientes trasplantados durante enero 2015 hasta marzo 2020.

Criterios de inclusión

- Expedientes de pacientes de ambos géneros con edad entre 15 a 60 años que hayan sido trasplantados en el Hospital General “Dr. Miguel Silva” entre enero 2015 y marzo 2020.

- Expedientes de pacientes en quienes se encuentre documentado el uso de profilaxis antimicrobiana para IVU.

Criterios de exclusión

- Expedientes de pacientes con pérdida del injerto durante la primera semana posterior al trasplante.

Criterios de eliminación

- Expediente extraviado.
- Expediente incompleto.
- Expediente de pacientes en los que se documente fallecimiento antes del primer año de seguimiento.

Definición del grupo casos

Expedientes de pacientes con trasplante renal que hayan recibido esquema de profilaxis antimicrobiana y que hayan presentado infección de vías urinarias diagnosticada a partir de urocultivo positivo (>100,000 UFC de un organismo patogénico por mililitro de orina); pacientes con sintomatología urinaria o alteraciones en el examen general de orina sugerentes de infección.

Definición del grupo control

Expedientes de pacientes con trasplante renal que hayan recibido esquema de profilaxis antimicrobiana y que no hayan desarrollado infección de vías urinarias en el primer año post-trasplante renal.

Definición de variables y unidades de medida

Tabla 1. Variables y unidades de medida

Objetivos específicos	Variable	Definición conceptual	Tipo	Unidad de medida
1.Describir las características clínicas basales y esquema profiláctico de infección de vías urinarias de pacientes receptores de trasplante renal entre enero 2015 – marzo 2020.	Género del receptor	Diferenciación sexual	Cualitativa dicotómica	Masculino Femenino
	Etiología de enfermedad renal terminal	Enfermedad que condicionó la pérdida de la función renal	Cualitativa politómica	Diabetes Mellitus Hipertensión arterial Glomerulopatía Alteraciones anatómico-funcionales de la vía urinaria Desconocida
	Tipo de TRR (terapia de reemplazo renal)	Modalidad de la terapia de sustitución de la función renal	Cualitativa politómica	Hemodiálisis Diálisis peritoneal Ambas
	Tiempo de TRR	Días en terapia de reemplazo renal	Cuantitativa	Días

	Infección urinaria de repetición previa al trasplante	Más de 3 episodios de IVU al año antes del trasplante	Cualitativa dicotómica	Sí / no
	DM pretrasplante	Alteración en el metabolismo de la glucosa que cumpla con los criterios de la ADA para el diagnóstico de DM	Cualitativa dicotómica	Sí / no
	Alteración anatómica / funcional de la vía urinaria	Anormalidad anatómica, congénita o adquirida que modifica la función de la vía urinaria, detectada por medios de imagen en el abordaje de la ERC	Cualitativa dicotómica	Sí / no
	Riesgo inmunológico	Riesgo de sensibilización pre-trasplante	Cualitativa dicotómica	Alto / bajo
	Fecha en la que se realizó el trasplante	Fecha en la que se realizó el trasplante	Cualitativa	Fecha

	Tiempo de isquemia fría	Intervalo entre la perfusión del órgano donado, con la solución de preservación fría a 4°C y el inicio de la circulación de la sangre del receptor por el mismo	Cuantitativas	Minutos
	Tipo de donador del injerto renal	Características del donador	Cualitativa dicotómica	Donador vivo Donador cadavérico
	Complicaciones urológicas post-trasplante	Complicaciones asociadas a la técnica quirúrgica	Cualitativa politómica	Hematoma perirenal Linfocele
	Duración del catéter JJ	Días post-trasplante renal en los que el paciente fue portador de catéter JJ	Cuantitativa de intervalo	Número de días / semanas
	Duración de sonda urinaria	Días post-trasplante renal en los que el paciente fue	Cuantitativa de intervalo	Número de horas / días

		portador de sonda urinaria		
	Inducción de inmunosupresión	Esquema utilizado para iniciar inmunosupresión	Cualitativa politómica	Globulina antitimocito Basiliximab Ninguno Otro
	Sobre inmunosupresión	Niveles de inhibidores de calcineurina por arriba de los terapéuticos y/o tratamiento de rescate para evitar rechazo del injerto	Cualitativa dicotómica	Sí / No
	Esquema profiláctico antimicrobiano	Inicio de profilaxis con antimicrobiano durante los primeros 5 días posteriores al trasplante	Cualitativa politómica	Quinolona Cefalosporina Carbapenémico Penicilina Aminoglucósido Vancomicina Piperacilina-Tazobactam Nitrofurantoína

				TMP/SMX Colistina Amplicilina/Sulbactam Fosfomicina Claritromicina Tigeciclina
	Duración de esquema profiláctico	Periodo de tiempo en que se indicó el manejo profiláctico con antibiótico	Cualitativa de intervalo	Días
2.Explorar la asociación entre la prescripción del esquema profiláctico y el desarrollo de infección de vías urinarias en el primer año del post-trasplante.	Esquema profiláctico antimicrobiano	Inicio de profilaxis con antimicrobiano durante los primeros 5 días posteriores al trasplante	Cualitativa politómica	Quinolona Cefalosporina Carbapenémico Penicilina Aminoglucósido Vancomicina Piperacilina-Tazobactam Nitrofurantoína TMP/SMX Colistina

				Amplicilina/Sulbactam Fosfomicina Claritromicina Tigeciclina
	Duración de esquema profiláctico	Periodo de tiempo en que se indicó el manejo profiláctico con antibiótico	Cualitativa de intervalo	Días
	Retiro temprano de catéteres urológicos	Retiro de catéteres urológicos menor a 14 días	Cualitativa dicotómica	Sí / no
	Tiempo de uso de esquema profiláctico posterior al retiro de catéteres urológicos	El esquema antibiótico profiláctico continuó al menos una semana después del retiro de catéteres urológicos	Cualitativa Dicotómica	Sí / no
	Infección de vías urinarias en el primer	Urocultivo positivo >100,000 UFC de un organismo	Cualitativa dicotómica	Sí / no

	año post-trasplante	patogénico por mililitro de orina, o pacientes con sintomatología urinaria o alteraciones en el examen general de orina sugerente de infección		
	Agente etiológico de la infección de vías urinarias	Presencia del microorganismo más de 100,000 UFC o 50,000 UFC en pacientes que ya reciben antibiótico	Cualitativa nominal	<i>Escherichia coli</i> Especies de <i>Klebsiella</i> Especies <i>Proteus</i> <i>Enterococcus</i> <i>Staphylococcus saprophyticus</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Especies de <i>candida</i> Otros
	Sensibilidad del agente etiológico	Susceptibilidad del germen a un fármaco particular	Cualitativa nominal	Quinolona Cefalosporina

				Carbapenémico Penicilina Aminoglucósido Vancomicina Piperacilina-Tazobactam Nitrofurantoína TMP/SMX Colistina Amplicilina/Sulbactam Fosfomicina Claritromicina Tigeciclina
	Resistencia asociada al agente etiológico	Resistencia de un germen aislado a un fármaco en particular	Cualitativa nominal	Quinolona Cefalosporina Carbapenémico Penicilina Aminoglucósido Vancomicina

				Piperacilina-Tazobactam Nitrofurantoína TMP/SMX Colistina Amplicilina/Sulbactam Fosfomicina Claritromicina Tigeciclina
3. Analizar la asociación entre la presencia de infección de vías urinarias y la función renal evaluada mediante la tasa de filtrado glomerular al año post-trasplante.	Infección de vías urinarias en el primer año post trasplante	Urocultivo positivo >100,000 UFC de un organismo patogénico por mililitro de orina, o pacientes con sintomatología urinaria o alteraciones en el examen general de orina sugerente de infección	Cualitativa dicotómica	Sí / no
	Tasa de filtración glomerular posterior a la	Cálculo de TFG – fórmula CDK-EPI a la resolución de la	Cuantitativa	(Número) ml/min/ 1.73 m ²

	resolución de la infección de vías urinarias	infección de vías urinarias corroborada por urocultivo		
	Tasa de filtrado glomerular al año	Cálculo de TFG a los 12 meses del trasplante renal por medio de la fórmula CDK-EPI	Cuantitativa	(Número) ml/min/ m ² 1.73

Definiciones operacionales

Esquema profiláctico para infección urinaria

Definido como el uso de antimicrobiano en los primeros días posteriores al trasplante renal para prevenir el desarrollo bacteriano en vías urinarias, cualquiera de los siguientes fue considerado esquema profiláctico:

- Cefalexina 500 mg cada 8 horas.
- Nitrofurantoína 100 mg cada 8 horas.
- TMP/SMX 160/800 mg (días lunes, miércoles y viernes).
- Cefexina 400 mg cada 24 horas.
- Levofloxacino 500 mg cada 48 horas.

Eficacia del esquema de profilaxis

Definido como la ausencia de infección de vías urinarias documentada por urocultivo negativo a las 4 semanas posteriores al trasplante renal.

Fórmula de CKD-EPI

- Femenino; CrS \leq 61.88 $\mu\text{mol/l}$

$$e\text{TFG} = 144 \times (\text{CrS } (\mu\text{mol/l}) / 61.88)^{-0.329} \times (0.993)^{\text{edad}} \times (1.159 \text{ paciente de raza negra}).$$

- Femenino; CrS $>$ 61.88 $\mu\text{mol/l}$

$$e\text{TFG} = 144 \times (\text{CrS } (\mu\text{mol/l}) / 61.88)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{edad}} \times (1.159 \text{ paciente de raza negra}).$$

- Masculino; CrS \leq 79.56 $\mu\text{mol/l}$

$$e\text{TFG} = 141 \times (\text{CrS } (\mu\text{mol/l}) / 79.56)^{-0.411} \times (0.993)^{\text{edad}} \times (1.159 \text{ paciente de raza negra}).$$

- Masculino; CrS $>$ 79.56 $\mu\text{mol/l}$

$$e\text{TFG} = 141 \times (\text{CrS } (\mu\text{mol/l}) / 79.56)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{edad}} \times (1.159 \text{ paciente de raza negra}).$$

Selección de fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información

La fuente de información clínica y sociodemográfica de los pacientes se obtuvo a partir de los expedientes de los pacientes post-trasplantados a partir de enero 2015 hasta diciembre 2020 que cumplieron con los criterios de inclusión. Toda la información se recolectó en una base de datos electrónica en el programa informático Excel del paquete Office. Esta información fue

codificada y convertida a un archivo de valores separados por coma para su análisis final en el programa de estadística SPSS.

Prueba piloto

No se realizó prueba piloto.

Definición del plan de procesamiento y presentación de la información

Se utilizó estadística descriptiva para representar las frecuencias y las medidas de tendencia central y dispersión de las variables analizadas. Para la comparación entre grupos, se realizó prueba T de Student o U de Mann Whitney dependiendo de la distribución de las variables en aquellas de tipo cuantitativo. Se utilizó chi cuadrada para variables cualitativas.

Se consideró diferencias entre grupos estadísticamente significativas cuando el valor de probabilidad fue menor a 5% ($p < 0.05$). Los resultados fueron organizados mediante gráficos y tablas comparativas para facilitar su comprensión.

Para el análisis estadístico se utilizó SPSS™ versión 21 para Windows y la base de datos se realizó en una tabla electrónica desarrollada en Excel 2013.

Aspectos éticos

Este estudio se apegó y a lo descrito en el Reglamento de la Ley General de Salud en México y a los principios de la Declaración de Helsinki, ambos mencionados en los siguientes párrafos.

Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud:

Artículo 13. En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberá prevalecer, el criterio de respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.

Artículo 14. La investigación que se realice en seres humanos deberá desarrollarse bajo las siguientes bases:

1. Se ajustará a principios científicos y éticos que la justifiquen.
2. Se fundamentará en la experimentación previa realizada en animales, en laboratorios o en otros hechos científicos.
3. Se deberá realizar solo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro medio idóneo.
4. Deberán prevalecer siempre las probabilidades de los beneficios esperados sobre los riesgos predecibles.
5. Contará con el consentimiento informado y por escrito del sujeto de investigación o su representante legal, con las excepciones que este reglamento señale.
6. Deberá ser realizada por profesionales de la salud a que se refiere el artículo 114 de este reglamento, con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano, bajo la responsabilidad de una institución de atención a la salud que actúe bajo la supervisión de las autoridades sanitarias competentes y que cuente con los recursos humanos y materiales necesarios que garanticen el bienestar del sujeto de investigación.

7. Contará con el dictamen favorable de las comisiones de investigación, ética y de bioseguridad en su caso.
8. Se llevará a cabo cuando se tenga la autorización del titular de la institución de atención a la salud y en su caso, de la secretaría.

Artículo 17. Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías:

- I. Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.
- II. Investigación con riesgo mínimo: Estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, pruebas de agudeza auditiva; electrocardiograma, termografía, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimiento profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces

a la semana y volumen máximo de 450 ml. En dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos de investigación que se definen en el artículo 65 de este Reglamento, entre otros.

- III. Investigación con riesgo mayor que el mínimo: Son aquellas en que las probabilidades de afectar al sujeto son significativas, entre las que se consideran: estudios radiológicos y con microondas, ensayos con los medicamentos y modalidades que se definen en el artículo 65 del Reglamento, ensayos con nuevos dispositivos, estudios que incluyan procedimientos quirúrgicos, extracción de sangre 2% del volumen circulante en neonatos, amniocentesis y otras técnicas invasoras o procedimientos mayores, los que empleen métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos y los que tengan control con placebos, entre otros.

Sólo podrá realizarse por profesionales de la salud en instituciones médicas que actúen bajo la vigilancia de las autoridades sanitarias competentes.

El profesional responsable suspenderá la investigación en cualquier momento, si sobreviene el riesgo de lesiones graves, discapacidad, muerte del sujeto en quien se realice la investigación.

Es responsabilidad de la institución de atención a la salud proporcionar atención médica al sujeto que sufra algún daño, si estuviere relacionado directamente con la investigación, sin perjuicio de la indemnización que legalmente corresponda.

Declaración de Helsinki

El principio básico es el respeto por el individuo, su derecho a la autodeterminación y el derecho a tomar decisiones informadas (consentimiento informado), incluyendo la participación en la investigación, tanto al inicio como durante el curso de la investigación. El deber del investigador es solamente hacia el paciente o el voluntario y mientras exista necesidad de llevar a cabo una investigación, el bienestar del sujeto debe ser siempre precedente sobre los intereses de la ciencia o de la sociedad, y las consideraciones éticas deben venir siempre del análisis precedente de las leyes y regulaciones.

El reconocimiento de la creciente vulnerabilidad de los individuos y los grupos necesita especial vigilancia. Se reconoce que cuando el participante en la investigación es incompetente, física o mentalmente incapaz de consentir, o es un menor entonces el permiso debe darlo un sustituto que vele por el mejor interés del individuo.

Por lo anterior se consideró que al ser este un estudio descriptivo, retrospectivo que no se modificó el tratamiento habitual de los pacientes por lo que se consideró sin riesgo de acuerdo al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. La información obtenida fue utilizada sólo para los propósitos descritos en el protocolo, la información personal fue protegida mediante codificación y almacenamiento en dispositivos informáticos con contraseña y el acceso a ésta fue restringido únicamente al personal de investigación de este estudio, para preservar la confidencialidad de los pacientes. Cabe destacar que no se descarta el riesgo mínimo de pérdida de información y daño accidental de expedientes.

Este proyecto se realizó con pleno conocimiento y cumplimiento de la normatividad vigente que se establece para trabajos de investigación clínica en la Ley General de Salud.

Los autores declaran no haber tenido ningún conflicto de intereses a lo largo de la realización de este estudio.

RESULTADOS

Durante el periodo enero 2015 a marzo del 2020 se realizaron 120 trasplantes renales, de los cuales solo 30% de los expedientes de pacientes cumplieron con los criterios de inclusión previamente expuestos. Fueron eliminados 84 expedientes de pacientes de los cuales 8 pacientes no contaban con esquema de profilaxis de vías urinarias al egreso, 1 perdió el injerto en las primeras horas posterior al trasplante y 75 expedientes de pacientes se encontraban incompletos o se perdió su seguimiento a lo largo del primer año. Los 36 casos de pacientes aptos para este estudio se subclasificaron, asignándose 12 pacientes al grupo que no presentó infección de vías urinarias a lo largo de su primer año (grupo control) y 24 pacientes asignados al grupo que desarrollo infección, de este último grupo solo 14 expedientes de pacientes contaban con un urocultivo. Lo anterior se encuentra contenido en la Figura 1.

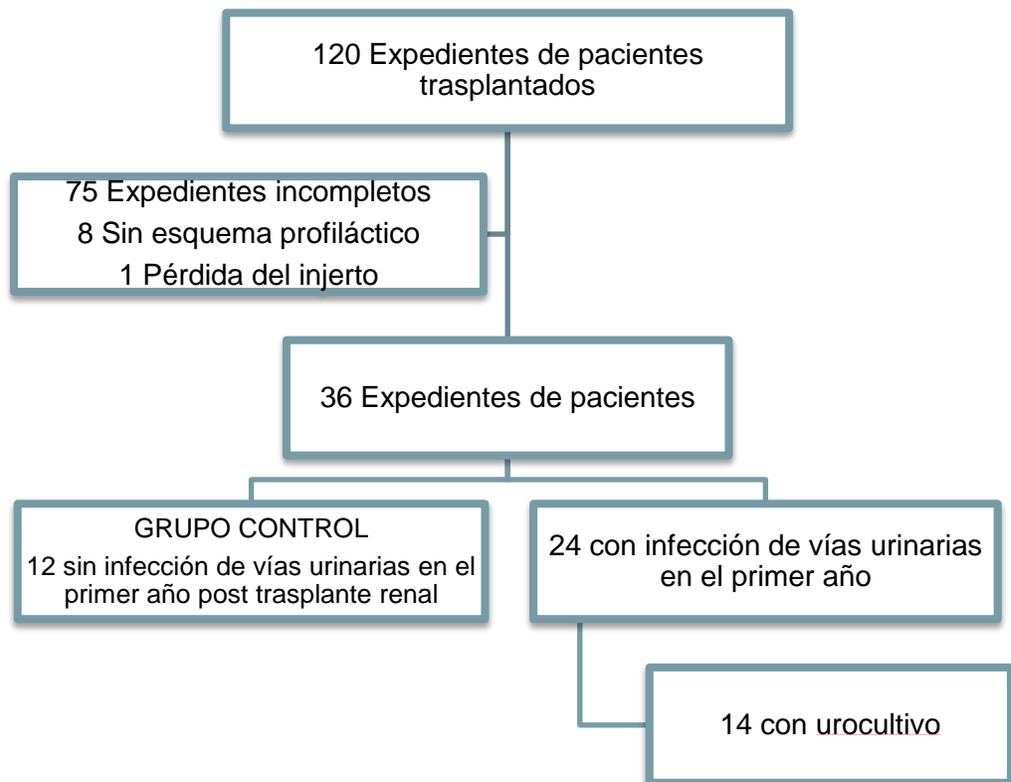


Figura 1. Flujograma de estudio

Las características basales de los pacientes incluidos en el estudio se observaron como sigue: de los 36 expedientes de pacientes, 16 (44.4%) fueron mujeres y 20 (55.5%) hombres. La etiología de la enfermedad renal crónica no se identificó en 27 (77.7%) expedientes de pacientes, en 5 (13.88) expedientes de pacientes se consideró secundaria a hipertensión arterial sistémica y en 4 (11.11%) se encontró como etiología alguna glomerulopatía primaria.

Todos los expedientes de pacientes incluidos ameritaron terapia de reemplazo renal previo al trasplante. Predominando el grupo que recibió hemodiálisis (77.8%) como modalidad única, solo en un 5.6% de los expedientes de pacientes recibieron diálisis peritoneal y 16.7% recibió ambas modalidades. El tiempo en que recibieron terapia de reemplazo renal previo al trasplante varió siendo la media 470 días, percentil 25: 278 días y percentil 75: 843 días. Solo en 4 (11.11%) expedientes clínicos se identificó infección de vías urinarias de repetición previo al trasplante. Ninguno de los expedientes incluidos tenía antecedente de diabetes mellitus previo al trasplante.

Respecto a presencia de alteraciones anatómicas o funcionales en la vía urinaria previo al trasplante renal se encontró en un total de 6 expedientes de pacientes (reflujo vesicoureteral (2), estenosis de uretra (2), cistocele (1) e inflamación vesical crónica (1)).

Se encontró un total de 34 expedientes de pacientes con riesgo inmunológico bajo.

El tipo de donador predominante (86.1%) fue vivo relacionado, con un tiempo de isquemia fría promedio de 70 minutos. Complicaciones asociadas a la técnica quirúrgica se presentaron en un 30.55% de los expedientes de pacientes incluidos de los cuales 4 pacientes presentaron un hematoma perirenal, 1 paciente linfocele, 2 pacientes infección de herida quirúrgica, 1 paciente imposibilidad para anastomosar una arteria polar y 3 casos de hemorragia por laceración de vasos contiguos, cabe destacar que de estos últimos, uno ameritó transfusión sanguínea.

La inducción a la inmunosupresión en 31 (86.1%) casos se realizó con basiliximab (20-40 mg), metilprednisolona (1 gr) y ácido micofenólico (2 gr); el resto de los pacientes recibió timoglobulina (250 mg dividida en 5 dosis de 50 mg), metilprednisolona (1 gr) y ácido micofenólico (1 gr). Se identificó sobreinmunosupresión en 6 expedientes de pacientes. El concentrado de datos que respecta a las características basales de los pacientes, se encuentra descrito en la Tabla 2.

Tabla 2. Características clínicas basales de la totalidad de los pacientes				
VARIABLE	Total (N=36)	IVU – (n=24)	Sin IVU (n=12)	P
Género femenino N (%)	16 (44.4)	13 (54.1)	3 (25)	N/S
Etiología de la ERC				
Desconocida N (%)	27 (77.7)	17 (70.8)	10 (83.3)	N/S
HAS N (%)	5 (13.88)	4 (16.6)	1 (8.3)	N/S
Otra etiología N(%)	4 (11.11)	3 (12.5)	1 (8.3)	N/S
Tipo de TRR				
Hemodiálisis N(%)	28 (77.8)	18 (75)	10 (83.3)	N/S
Diálisis peritoneal N(%)	2 (5.6)	2 (8.33)	0 (0)	N/S
Ambas	6 (16.7)	4 (16.7)	2 (16.7)	N/S
Tiempo en TRR	470 [278, 843]	425 [270, 843]	573 [331,1278]	N/S
IVU de repetición previa al trasplante N(%)	4 (11.11)	3 (12.5)	1 (8.3)	N/S
Alteraciones anatómicas N (%)	6 (16.7)	5 (21)	1 (8.3)	N/S
Riesgo inmunológico				
Bajo N(%)	34 (94.4)	22 (91.7)	12 (100)	N/S
Alto N(%)	2 (5.6)	2 (8.3)	0 (0)	N/S
Tiempo de Isquemia fría (min)	70 [60,90]	60	80	N/S
Tipo de donador				
Vivo N(%)	31 (86.1)	21 (87.5)	10 (83.3)	N/S
Cadáverico N(%)	5 (13.9)	3 (12.5)	2 (16.7)	N/S
Complicaciones asociadas a técnica quirúrgica				
Hematoma perirenal N %	4 (11.1)	3 (12.5)	1 (8.3)	N/S
Linfocele N%	1 (2.8)	0 (0)	1 (8.3)	N/S
Otra N(%)	6 (16.7)	5 (25)	1 (8.3)	N/S
Sin complicaciones N(%)	25 (69.4)	16 (66.66)	9 (75)	N/S
Inducción a la inmunosupresión				
Basiliximab N(%)	31 (86.1)	20 (83.3)	11 (91.7)	N/S
Globulina antitimocito N(%)	5 (13.9)	4 (16.7)	1 (8.3)	N/S
Sobreinmunosupresión N(%)	6 (16.7)	4 (16.7)	2 (16.7)	N/S
ERC = Enfermedad renal crónica, HAS = Hipertensión arterial sistémica, TRR = Terapia de reemplazo renal, IVU = Infección de vías urinarias				

Frecuencia de la infección de vías urinarias en algún periodo durante el seguimiento

Del total de expedientes de pacientes, 24 de ellos (66.66%) presentaron al menos una infección de vías urinarias a lo largo del primer año post-trasplante renal y solo en 5 de estos casos se observó más de una infección a lo largo del seguimiento. El agente etiológico que fue aislado con mayor frecuencia es *Escherichia coli BLEE* en 7 de los 14 urocultivos recuperados, seguido por 4 pacientes en presencia de *Escherichia coli*. En 2 cultivos se aisló *Enterococcus spp.*, 1 paciente presentó infección por *Pseudomona aeruginosa*. En 10 expedientes de pacientes no se encuentra documentado el agente etiológico debido a que se diagnosticó infección de vías urinarias a partir de cuadro clínico sugestivo o presencia de alteraciones en el examen general de orina y se inició esquema antibiótico de forma empírica. Lo anterior se representa en la Figura 2.

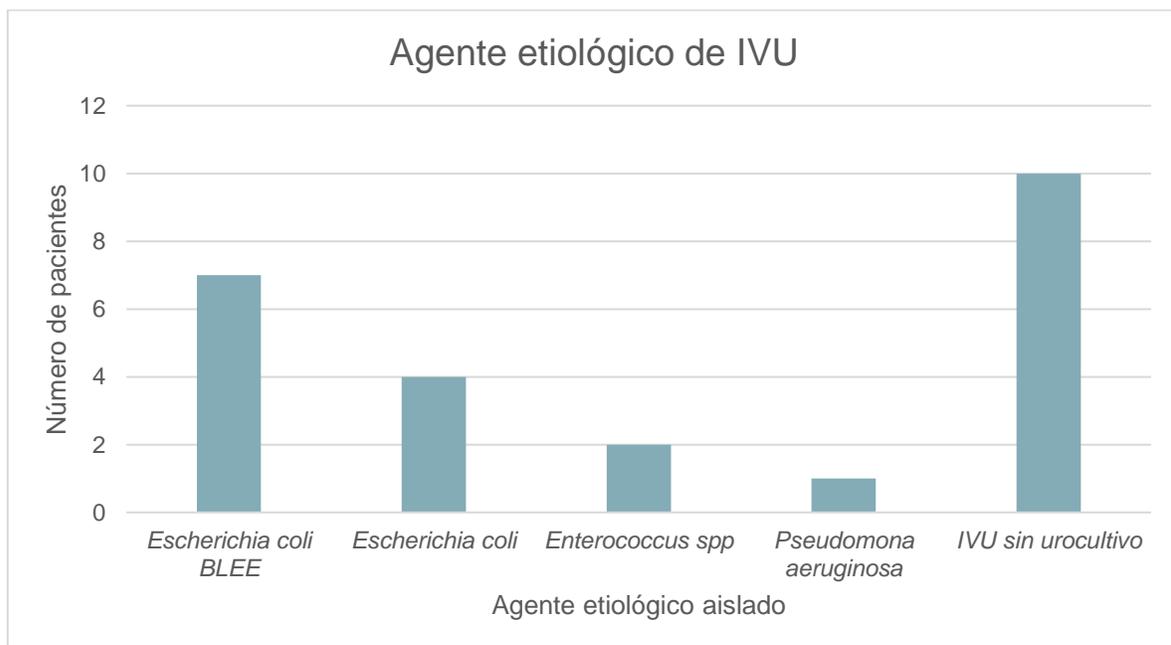


Figura 2. Agente etiológico de infección de vías urinarias

El 45.8% de los microorganismos identificados por medio del urocultivo presentaban sensibilidad a más de un fármaco antimicrobiano.

Cabe destacar que a pesar de que en el grupo que presentó infección de vías urinarias predominaba el género femenino esto no representó relevancia estadísticamente significativa con respecto al grupo sin infección urinaria. Tampoco se encontró diferencias con respecto a la etiología de la enfermedad renal crónica, tipo de terapia de reemplazo renal, el antecedente de infección, alteraciones anatómicas previas y las condiciones en que ocurrió el trasplante renal.

Características del esquema profiláctico prescrito y su relación con el desarrollo de infección de vías urinarias

De los 36 expedientes de pacientes que fueron incluidos, el esquema profiláctico de infección de vías urinarias más utilizado fue cefalosporinas de primera generación como medida profiláctica (23 casos), sin embargo 14 de estos pacientes desarrollaron infección de vías urinarias en algún momento del seguimiento (6 pacientes no contaban con urocultivo, 4 pacientes con *E. coli BLEE*, 2 casos de pacientes con *E. coli*, un paciente con *Enterococcus spp* y uno con *Pseudomona aeruginosa*). Cabe destacar que el 75% del total de pacientes sin infección de vías urinarias (12) también lo recibieron. Todos los pacientes que recibieron cefalosporinas de tercera generación (3 casos) o quinolonas (2 casos) presentaron infección de vías urinarias. En 4 expedientes de pacientes se identificó el uso de nitrofurantoína, en 50% de los casos se encontró infección aislándose en uno de ellos *E. coli*. De igual manera, el 50% de los pacientes que usaron TMP/SMX presentó infección de vías urinarias.

Finalmente los pacientes en quienes se utilizó carbapenémico y fosfomicina se encontró infección de vías urinarias, en el primer caso asociada a *E.coli BLEE*, en el segundo no se

identificó el agente etiológico, es importante destacar que la duración de este esquema fue de 24 horas. El 29.16% de los pacientes presentó más de una infección de vías urinarias a lo largo del seguimiento.

En la Tabla 3 se compara el grupo que presentó infección de vías urinarias contra el que no con respecto al esquema antimicrobiano utilizado sin encontrarse relevancia estadística.

Tabla 3. Esquema profiláctico implementado y su asociación con la incidencia de IVU

GRUPO	Cefalexina	Cefixima	Quinolona	Nitrofurantoína	TMP/SMX	Otro	χ^2	P
IVU (N=24) N(%)	14 (60.9)	3 (100)	2(100)	2 (50)	1 (50)	2 (100)	0.96	0.46
SIN IVU (N=12) N(%)	9 (39.1)	0 (0)	0 (0)	2 (50)	1 (50)	0 (0)		

IVU= infección de vías urinarias, TMP/SMX = Trimetoprim / Sulfametoxazol

En la Figura 3 y Tabla 4 se puede apreciar la comparación de la duración del esquema antimicrobiano profiláctico entre los casos y los controles. En el grupo que presentó infecciones de vías urinarias (casos), la duración promedio del esquema fue de 7 días, mientras que en el grupo sin infección de vías urinarias (control), el esquema profiláctico tuvo una duración promedio de 14 días. Por medio de la prueba U Mann-Whitney se encontró relevancia estadísticamente significativa ($p=0.009$) al asociar estos datos. Lo anterior indica que existe una menor probabilidad de desarrollar infección de vías urinarias en los pacientes con esquemas más largos, independientemente del antibiótico implementado.

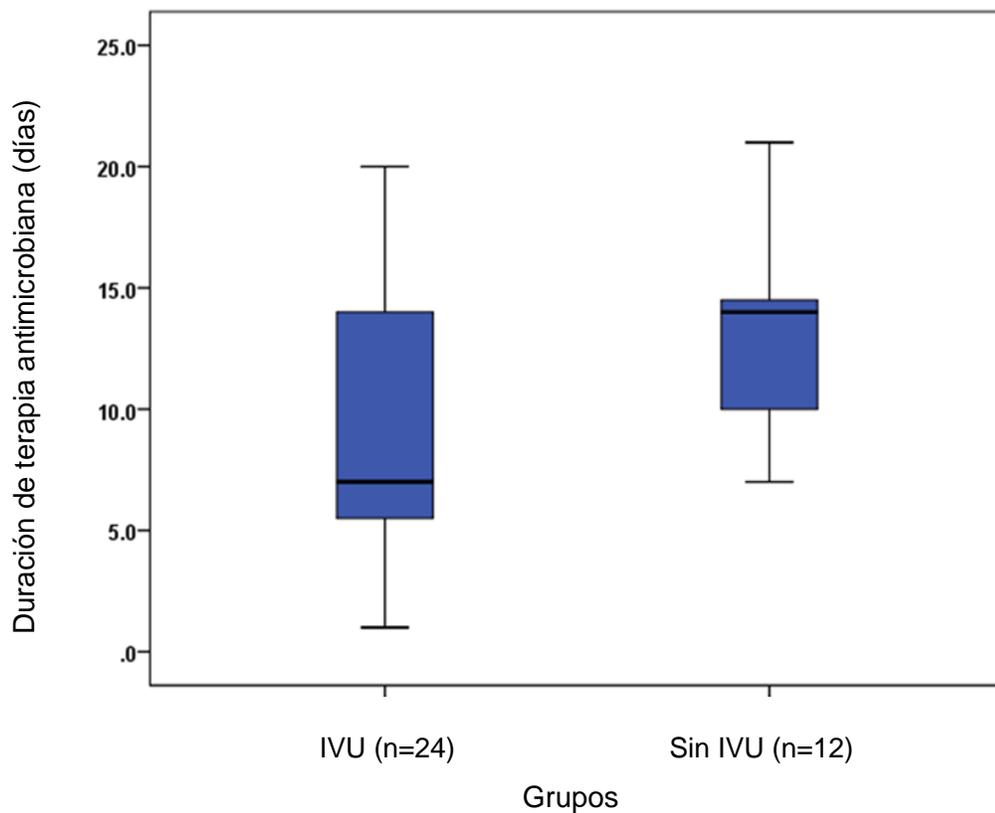


Figura 3. Duración de la terapia antimicrobiana profiláctica (días)

Tabla 4. Asociación entre la duración del esquema profiláctico y la presencia de IVU			
Total (N=36)	IVU – (n=24)	Sin IVU – (n=12)	P
10 [7,14] (días)	7 [5.25, 14]	14 [10, 14.75]	0.009*
IVU= Infección de vías urinarias / *Prueba U Mann-Whitney			

En la Tabla 5 se puede observar que el tiempo de uso del catéter JJ (en promedio 45 días en el grupo con IVU y 57 días en el grupo control) y de sonda urinaria (en promedio 6 días en ambos grupos), lo cual no influyó de forma significativa para el desenlace que presentaron ambos grupos. Cabe destacar que a ningún paciente se le retiró ambos catéteres en los primeros 14 días post-trasplante renal. Así como no fue documentado el uso de antimicrobianos posterior al retiro o manipulación particularmente de catéteres JJ los cuales excedieron el tiempo de uso con respecto al uso de antimicrobianos profilácticos.

Tabla 5. Asociación entre la instrumentación urológica y la incidencia de IVU				
VARIABLE	Total (N=36)	IVU – (n=24)	Sin IVU – (n=12)	P
Duración de catéter JJ (días)	46.5 [35,64]	44.5 [35,63.75]	56.5 [29.75, 64]	N/S
Duración de sonda urinaria (días)	6 [5,8]	6 [5, 8.75]	6 [5, 7.5]	N/S
Retiro temprano de catéteres urológicos	A ningún paciente se le retiró la instrumentación urológica dentro de los primeros 14 días.			
Profilaxis post retiro de catéteres urológicos	Ningún paciente presentó profilaxis posterior al retiro de catéteres urológicos con una duración mayor o igual a una semana.			
IVU= Infección de vías urinarias, N/S = No significativo				

Evolución de la función del injerto renal en el primer año del trasplante

Al egreso hospitalario, posterior al trasplante renal, tanto el grupo control como el grupo con infección presentaron tasas de filtrado glomerular similares (81.45 ± 32.77 y 74.1 ± 28.56 , respectivamente), lo cual no reportó diferencias estadísticamente significativas. Al compararse ambos grupos al año del trasplante a pesar de que ambos presentaron variabilidad con respecto a la función renal inicial, el uso de profilaxis antimicrobiana y la presencia de infección de vías urinarias no impactaron significativamente entre un grupo y otro, tal como se describe en la tabla

6. Cabe destacar que en ambos grupos se observaron insultos a la función renal como es toxicidad por inhibidores de calcineurina, procesos infecciosos ajenos a la vía urinaria, alteraciones histológicas asociadas a rechazo, entre otras. Los cuales pueden favorecer que no exista relevancia estadísticamente significativa entre el grupo control con respecto al grupo con infección.

Tabla 6. Comportamiento de la TFG durante el primer año post-trasplante			
	IVU (n-24)	Sin IVU (n-12)	P
CrS egreso (mg/dl)	1.31 ± 0.59	1.36 ± 0.76	0.8
TFG al egreso (ml/min/1.73²)	74.1 ± 28.56	81.45 ± 32.77	0.4
CrS al año (mg/dl)	1.31 ± 0.55	1.21 ± 0.24	0.5
TFG al año (ml/min/1.73²)	72.05 ± 25.3	79.37 ± 21.35	0.3
IVU = Infección de vías urinarias, CrS = Creatinina sérica, TFG = Tasa de filtrado glomerular			

DISCUSIÓN

Incidencia de IVU y factores de riesgo

Florentino et al. (2019), sugieren que la prevalencia de infecciones de vías urinarias posteriores al trasplante renal es sumamente variada generalmente del 23 hasta el 74%, en nuestro centro a lo largo del periodo comprendido de 2015-2020 se identificó en un 66.6% de los pacientes. Algunos estudios han identificado que las infecciones tienen mayor posibilidad de ocurrir en etapas tempranas del post-trasplante, siendo en el primer año el 74%, disminuyendo paulatinamente, hasta un 21% a los 4 años del trasplante, lo cual no se incluye en los alcances de este estudio. A lo largo del primer año la susceptibilidad del paciente a sufrir procesos infecciosos, se relaciona con lo siguiente: en los primeros 30 días post-trasplante ocurre principalmente asociado a infecciones nosocomiales, lo cual aumenta la posibilidad de presentar algún microorganismo multidrogoresistente.

Florentino, et al. (2019) y Agrawal, et al. (2021) coinciden en que el periodo comprendido de los 31 a 365 días post-trasplante la infección se ve favorecida por retiro de esquemas profilácticos, descuidos del paciente en medidas higiénicas, así como exposición a los microorganismo de su ambiente y la respuesta inmunológica disminuida a expensas del manejo inmunosupresor. En múltiples centros, el agente etiológico más prevalente es *Escherichia coli* presentándose en un 70% a 90% de los casos, sin embargo en nuestro centro se observó que el agente etiológico aislado en el 50% de los urocultivos recuperados fue *Escherichia coli* BLEE, lo cual debe tomarse con cautela, debido a que en nuestro centro no se solicitan urocultivos como parte del seguimiento rutinario de los pacientes. Generalmente se solicitan en caso de que el paciente haya presentado datos de infecciones de vías urinarias de forma clínica o en el examen general de orina y posterior a que ya se inició manejo empírico. Sin embargo, estos resultados alertan respecto a la necesidad de vigilar de forma periódica el comportamiento de

los microorganismos a los que están expuestos los pacientes debido al paulatino incremento de la resistencia a antibióticos. Por otra parte, valdría la pena considerar que existe una variabilidad importante en la sensibilidad de los principales agentes infecciosos entre cada institución de salud, por lo que deben tomarse con cautela la información publicada por otros centros.

El sexo femenino, donador cadavérico, episodios de función retardada del injerto, rechazo agudo, infección por citomegalovirus, duración de catéteres urológicos o reflujo vesicoureteral son algunos de los factores de riesgo para infección de vías urinarias reportados en múltiples estudios, sin embargo en nuestra población no fue demostrable una relación estadísticamente significativa entre ambos grupos comparados. Así mismo, la infección por diabetes mellitus, pacientes añosos trasplantados (>60 años), a pesar de implicar un mayor riesgo no aplican en la población estudiada.

Impacto de la instrumentación urológica

Como parte de la técnica quirúrgica, al realizar los trasplantes, se coloca un catéter JJ con la finalidad de favorecer la cicatrización del tejido, evitar la estenosis ureteral y disminuir la posibilidad que los uréteres presenten fuga de su contenido. Tanto Liu, et al. (2017) como Parapiboon, et al. (2016) enfatizan que no existe un consenso en el que se especifique el tiempo ideal por el que sea recomendable el uso de catéteres JJ, sin embargo no debe de dejar de considerarse como un factor de riesgo modificable debido a que entre mayor sea el tiempo de uso se incrementa el riesgo de complicaciones entre ellas: reflujo, migración, incrustación, disuria e infección de vías urinarias.

En el Hospital General “Dr. Miguel Silva” el uso promedio de catéteres doble JJ es en promedio de 46.5 días y en algunos casos inclusive hasta 64 días, lo cual es muy superior a lo propuesto por otros centros, a pesar de ello no se encontró relevancia estadística significativa entre el grupo que presentó infección de vías urinarias y el que no. El 70% de los pacientes

portadores de catéteres, desarrollan bacteriuria a los 14 días. En contraste, Lui, et al, en 2017 realizaron, en el Hospital Militar 301 en China, un estudio clínico, prospectivo aleatorizado en el que se comparó un grupo en el que se realizó retiro del catéter a la semana de realizado el trasplante, sin necesidad de realizar cistoscopia (se agregó al catéter una seda 2-0 a partir de la cual, con leve tracción, se retiró el catéter JJ disminuyendo la instrumentación de los pacientes) versus un grupo con una duración promedio de 4 semanas y retiro bajo guía cistoscópica. En el segundo grupo se observó una mayor incidencia de infección de vías urinarias (5.8 % vs 29.4%; $P=0.002$), además de un incremento teórico en el riesgo de bacteremias postinstrumentación asociada a la cistoscopia para el retiro del catéter, por otra parte ninguno de los dos grupos fue necesaria la reimplantación de los uréteres.

A su vez un grupo en Tailandia comparo el retiro de catéter JJ a los 8 días vs a los 15 días, encontrando diferencia estadísticamente significativa en la reducción absoluta del riesgo 43.9% ($p=0.004$) a favor del retiro temprano, así como una menor estancia hospitalaria (18 vs 26 días; $p=0.01$) con mayor beneficio en los pacientes que habían recibido el injerto de donadores vivos, sin mayor diferencia entre los que lo había recibido el injerto de un donador cadavérico en ambas circunstancias. En ambos grupos se comparó la incidencia de complicaciones urológicas sin que se reportaran diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Se consideró que el retiro de stent ureteral a la semana es suficiente para que se logre la anastomosis ureterovesical adecuada y sea posible el retiro de drenajes y catéter vesical (Parapiboon, et al., 2016).

Esquemas profilácticos implementados para IVU

Las guías actuales sugieren el uso de de Trimetoprim/sufametoxazol como esquema principal, siempre y cuando exista tolerancia por parte del paciente, así como sensibilidad alta por parte de los principales agentes aislados, por lo menos hasta el retiro de catéteres ureterales.

Existe cierta reserva respecto al manejo de la bacteriuria asintomática, sin embargo puede ser considerado si se repite la presencia de un uropatógeno con más de $>10^5$ unidades formadoras de colonias en los primeros 2 meses del post-trasplante, con un tratamiento de al menos 5 días (Goldman & Julian, 2019), (Agrawal, et al., 2021).

El uso de antibiótico preocupa porque a pesar de que disminuyen la incidencia de IVU, aumentan la posibilidad de que el paciente presente IVU recurrente ocasionada por organismos con múltiples mecanismos de resistencia, altera la microbiota gastrointestinal, etc. Lo anterior ha llevado a la búsqueda de alternativas, entre ellas el hipurato de metenamina asociado a la administración de vitamina C, hasta este momento se ha observado un mayor beneficio en mujeres y pacientes diabéticos post-trasplantado aparentemente sin impacto en la función renal, ya que disminuye la recurrencia de infección de vías urinarias. Sin embargo, sus desventajas incluyen que no se sugiere su coadministración con antibióticos, no es útil en caso de vejiga neurogénica o alteraciones urológicas significativas, ha sido evaluado únicamente mediante estudios retrospectivos y se ha utilizado en pacientes con más de un año de trasplante en los cuales otros estudios han reportado una disminución en la frecuencia de infección de vías urinarias. Además el costo que conlleva limita mucho su accesibilidad por lo que en este momento no podría sugerirse como alternativa en el Hospital General “Dr. Miguel Silva” (Hollyer et al., 2019), (Quintero et al., 2020).

A pesar de la limitada evidencia al respecto, algunos autores sugieren la necesidad de generar estrategias para garantizar la higiene perineal. La uresis postcoito, el uso de probióticos, estrógenos vaginales en mujeres con datos de atrofia, entre otros (Agrawal, et al., 2021). Lo anterior no se encuentra documentado en los expedientes de pacientes revisados en este estudio, sin embargo no se descarta la necesidad de implementar y evaluar el impacto de estas medidas en desenlaces pacientes que serán trasplantados en el futuro.

Resistencia microbiológica en el trasplante renal

Las investigaciones de Korth, et al., (2017) y Wall en 2019 alertan que el exponer a los microorganismos a dosis no letales de fármacos desencadena mecanismos adaptativos que paulatinamente los vuelve resistentes. El uso irregular, interrumpido, pobre adherencia y la automedicación son factores no contemplados en este estudio, sin embargo no puede descartarse que el paciente post-trasplantado este expuesto a ellos. Se ha identificado que pacientes que presentan infecciones asociadas a microorganismos resistentes tienen peor pronóstico ya que aumenta el riesgo de mortalidad, de estancia hospitalaria y de complicaciones.

Korth et al. (2017) enfatiza en una posible asociación entre la estrategia terapéutica actual y el incremento en las tasas de resistencia, lo anterior debido a la importante exposición a antimicrobianos posterior al trasplante renal generalmente por esquemas profilácticos para *Pneumocystis jirovecii*, el tratamiento de bacteriuria asintomática, la falta de estandarización, entre otros. Se sugiere dar preferencia a esquemas con espectro muy específico y limitar la duración de la exposición. Además, mediante un estudio retrospectivo, antes y después, Singh et al. Evaluaron el impacto del esquema profiláctico contra *Pneumocystis jirovecii* a base de TMP/SMX y su impacto incidencia de bacteriuria asintomática e IVU. Lo cual les permitió concluir que dicho esquema no disminuía la prevalencia de bacteriuria asintomática ($p = 0.213$), no disminuía el riesgo de cistitis ($p = 0.144$), pero si incrementaba el riesgo de presentar resistencia por parte de *E.coli* a amoxicilina y TMP/SMX, la cual se reportaba desde los primeros 30 días posteriores al seguimiento. Lo anterior se debe a que los genes de resistencia para ambos fármacos se sitúan en el mismo plásmido (Singh, Bemelman, et, al., 2016).

Cabe destacar que a lo largo del seguimiento estudiado en nuestro centro no se administró ningún esquema profiláctico vs *Pneumocystis jirovecii*, además de que TMP/SMX es de los esquemas profilácticos para vías urinarias menos implementados. Sin embargo pudiese

ser valioso evaluar el impacto del uso de cefalosporinas y su impacto en generar resistencias farmacológicas cruzadas con otros grupos de antimicrobianos.

Impacto en la tasa de filtrado glomerular

No hay estudios claros respecto al impacto del uso de profilaxis contra infección de vías urinarias y el impacto de esto en la tasa de filtrado glomerular al año. En el desarrollo de esta investigación no se logró determinar un impacto beneficioso de dicha acción ya que no se observaron diferencias significativas entre la función renal del grupo que no presentó infección, con respecto al que si la presentó en el primer año de seguimiento. En términos generales se considera que el impacto de las infecciones de vías urinarias en la tasa de filtrado glomerular al año, incrementa 41% la mortalidad y de un 29% en el riesgo de pérdida del injerto. Sin embargo estas conclusiones deben tomarse con cautela debido a que algunos otros estudios proponen que no existe diferencia significativa a largo plazo (Fiorentino, et al., 2019).

Un ejemplo de esto es lo reportado en 2015 por Singh y col. Señalan que pocos estudios estudian el impacto de la bacteriuria asintomática, la cual es común en los pacientes postrasplantados y que en ocasiones esta se cataloga como infección de vías urinarias. Además identificaron que los pacientes que presentan bacteriuria asintomática no reportaron una variación significativa en el aclaramiento de creatinina y la proteinuria comparados con los pacientes sanos post-trasplantados. Sin embargo los pacientes que presentaron de 2 a 5 eventos de bacteriuria asintomática tuvieron mayor riesgo de Pielonefritis en el injerto, así como rechazo celular agudo. Respecto a tratar o no tratar estos casos señalaron que un 59% de los casos incluidos que no recibieron tratamiento resolvieron de forma espontánea y de los que recibieron tratamiento en la mayoría persistió el proceso infeccioso, por lo cual aparentemente el manejo terapéutico en estos casos no es una medida determinante para disminuir el riesgo de Pielonefritis (Singh, Geerlings, et al., 2015).

Por otra parte, en 2017 Korth, et al. Retoma la contribución de Pelle et al. En la que consideran que solo los casos de pacientes con Pielonefritis aguda reportan disminución en el aclaramiento de creatinina comparado con el grupo que presentó IVU no complicada al año del trasplante renal.

Como fortalezas del presente trabajo destacan que se logró identificar la falta de protocolización del seguimiento actual de los pacientes y el pobre impacto de la duración del esquema actual para disminuir la incidencia de IVU, además son pocos los estudios que han analizado el impacto de la profilaxis antimicrobiana con respecto a la TFG de los pacientes. En cuanto a las limitaciones, se trata de un estudio de carácter retrospectivo en el que no se logró recabar todos los expedientes por situaciones administrativas y las bases de datos se encontraban incompletas, por lo que solo fue posible estudiar una baja cantidad de pacientes, con probables sesgos en la selección de los mismos. Lo anterior no permitió la realización del análisis multivariado como se tenía previsto al diseñar el estudio. Además no se logró indagar en los cambios en el comportamiento microbiológico con respecto a estudios previos dentro del Hospital General “Dr. Miguel Silva”, por pobre documentación de urocultivos.

CONCLUSIONES

- I. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las características basales comparadas entre los grupos. Ninguna característica resaltó como factor de riesgo para IVU.
- II. El esquema más prevalente fueron cefalosporinas de primera y tercera generación. La duración del esquema profiláctico mayor a 14 días se asocia con una mayor eficacia del esquema ya que disminuye la incidencia de IVU.
- III. En el alcance de este estudio, el uso de esquemas profiláctico para infección de vías urinarias no fue una maniobra determinante para un mejor desenlace en la función renal al final del seguimiento en los pacientes comparados.

Recomendaciones y comentarios personales

- La principal dificultad en el estudio de la eficacia del esquema profiláctico de infección de vías urinarias en el post-trasplante renal es la gran variabilidad de fármacos empleados y los días de uso en los pacientes con seguimiento en el Hospital General de Morelia “Dr. Miguel Silva”.

Sería recomendable replantear el screening de los pacientes para facilitar estudios posteriores en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”. Probablemente considerar el uso rutinario de urocultivo en las citas subsecuentes al trasplante renal, particularmente los primeros 3 meses post-trasplante renal o hasta que se retire el catéter JJ. Para de esta forma facilitar la actualización de los principales agentes etiológicos de procesos

infecciosos de la vía urinaria, mecanismos de resistencia de los mismos, así como un mejor diseño de terapias profilácticas y tratamiento empírico óptimo. Así como evitar el uso indiscriminado de antibióticos y el impacto en la función renal de procesos infecciosos en la vía urinaria no detectados oportunamente.

- Valdría la pena realizar algún tipo de estudio prospectivo en el que se evaluara en nuestro medio la eficacia de un retiro temprano de catéter doble J (máximo 2 semanas) comparado con el retiro posterior a 4 semanas y su impacto en la incidencia de infección de vías urinarias, así como su impacto en la tasa de filtrado glomerular al año.
- Por otra parte es necesario considerar el manejo no antimicrobiano profiláctico de infección de vías urinarias, el cual se desconoce su uso e impacto en los pacientes incluidos en este estudio debido a que no fue documentado en las notas de seguimiento. Sin embargo debido a la inminente posibilidad de resistencia a los antimicrobianos de uso cotidiano, se vuelve sumamente relevante garantizar que el paciente tenga un adecuado hábito miccional lo cual implica el abordaje oportuno del estreñimiento, ingesta abundante de líquidos, evacuación vesical periódica, higiene anogenital adecuada, disminuir consumo de cafeína, etc.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agrawal, A., Ison, M.G. y Danziger-Isakow, L. (2021). Long-Term Infectious Complications of Kidney Transplantation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. American Society of Nephrology. 17, 1-10., doi: 10.2215/CJN.15971020.
- Bonkat, G., Bartoletti, R., Bruyère, F., Cai, T., Geerlings, S.E., Köves, B., Schubert, S., y Wagenlehner, F. (2019) Urological Infections Guideline. *European Association of Urology Guidelines 2019*. ISBN 978-94-92671-04-2.
- Breda, A., Budde, K., Figueiredo, A., Lledó García, E., Olsburgh, J., Regele, H., Boissier, R., Hevia, V., Rodríguez Faba, O. y Zakri, R.H. (2020). Renal Transplantation Guideline. *European Association of Urology 2020*. ISBN: 978-97-92671-07-3.
- Brolund, A., Sundqvist, M., Kahlmeter, G. y Grape, M. (2010). Molecular Characterization of Trimethoprim Resistance in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* during a Two Year Intervention on Trimethoprim Use. *PLOS ONE*. 5(2): e9233. doi: 10.1371/journal.pone.0009233
- Britt, N.S., Hagopian, J.C., Brennan, D.C., Pottebaum, A.A., Santos, C.A.Q., Gharabagi, A. y Horwedel, T.A. (2017). Effects of recurrent urinary tract infections on graft and patient outcomes after kidney transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 32(10): 1758-1766. doi: 10.1093/ndt/gfx237.
- Centro Nacional de Trasplantes. (2020). *Estadísticas*. Registro Nacional de Trasplantes. Recuperado el 18 de octubre de 2020 de: http://cenatra.salud.gob.mx/transparencia/trasplante_estadisticas.html

Centro de Información para Decisiones en Salud Pública. (26 de agosto 2020) *La Enfermedad Renal Crónica*. Instituto Nacional de Salud Pública. Recuperado el 18 de octubre de 2020 de: <https://www.insp.mx/avisos/5296-enfermedad-renal-cronica-mexico.html>

Chen, T.K., Knicely, D.H. y Grams M.E. (2019) Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: a Review. *The Journal of the American Medical Association*. 322(13): 1294-1304. doi:10.1001/jama.2019.14745

Coussement, J., Scemla, A., Hougardy, J.M., Sberro-Soussan, R., Amrouche, L., Catalano, C. Johnson, J. R. y Abramowicz, D. (2019). Prevalence of asymptomatic bacteriuria among kidney transplant recipients beyond two months post-transplant: A multicenter, prospective, cross-sectional study. *PLOS ONE*. 14(9): 1-11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221820>

Fiorentino, M., Pesce, F., Schena, A., Simone, S., Castellano, G., y Gesualdo, L. (2019). Updates on urinary tract infections in kidney transplantation. *Journal of Nephrology*. 32 (5): 751-761. doi:10.1007/s40620-019-00585-3

Giessing M. Urinary tract infection in renal transplantation. (2012) *Arab Journal of Urology*. Arab Association of Urology. 10(2), 162-168. doi:10.1016/j.aju.2012.01.005

Goldman, J.D. y Julian, K. (2019). Urinary tract infections in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical Transplantation*. 33(9): e13507 (1-16). doi: 10.1111/ctr.13507

González Jorge, A.L., Hernández Plata, J.A., Bracho Blanchet, E., Herappe Mellado, D., Zalles Vidal, C., Varela Fascinetto, G. (2010). ¿Debe una uropatía compleja contraindicar el trasplante renal en niños?. *Revista Mexicana de Cirugía Pediátrica*. 12(2): 70-78.

Hollyer, I., Varias, F., Ho, B. e Ison, M. (2019). Safety and Efficacy of Methenamine Hippurate for the Prevention of Recurrent Urinary Tract Infections in Adult Renal Transplant Recipients: A Single Center, Retrospective Study. *Transplant Infectious Disease*. 21(3): e13063.

Instituto Mexicano del Seguro Social. (2019). *Enfermedad renal, problema de salud creciente en todo el mundo, es prevenible*. Recuperado de: <http://www.imss.gob.mx/prensa/archivo/201903/058>

Instituto Nacional de Estadística y Geografía. (2019). Características de las Defunciones Registradas en México Durante 2018. Recuperado de: <https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2019/EstSociodemo/DefuncionesRegistradas2019.pdf>

Iqbal, Z., Ortiz, J. F., Khan, S. A., Salem, A. y Jahan, N. (2020). How to Treat Asymptomatic and Symptomatic Urinary Tract Infections in the Kidney Transplant Recipients?. *The Cureus Journal of Medical Science*. 12(8): e9608. Doi: 10.7759/cureus.9608

Korth, J., Kukalla, J., Rath, P.M., Dolff, S., Krull, M., Bienholz, A., Wilde, B., Guberina, H., Becker, S., Ross, B., Anastasiou, O. E., Kribben, A. y Witzke, O. (2017). Increased resistance of gram-negative urinary pathogens after kidney transplantation. *BMC Nephrology*, 18(167). doi:10.1186/s12882-017-0580-z

Liu, S., Luo, G., Sun, B., Lu, J., Zu, Q., Yang, S., Dong, J. (2017). Early Removal of Double-J Stents Decreases Urinary Tract Infections in Living Donor Renal Transplantation: A Prospective, Randomized Clinical Trial. *Transplantation Proceedings*, 49(2), 297–302. doi:10.1016/j.transproceed.2016.12.007

- Luna Pineda, V.M., Ochoa, S., Cruz Córdova, A., Cázares Domínguez, V., Vélez González, F., Hernández Castro, R. y XicohtencatlCortes, J. (2018). Infecciones del tracto urinario, inmunidad y vacunación. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*. 75(2): 67-78.
- Mosquito, S., Ruiz, J., Bauer, J.L. y Ochoa, T.J. (2011). Mecanismos Moleculares de Resistencia Antibiótica en *Escherichia coli* Asociadas a Diarrea. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 28(4):648-56.
- Pérez Gutiérrez, M.T. (2015). *Infección de Vías Urinarias en Receptores de Trasplante Renal: Incidencia, Factores de Riesgo e Impacto sobre la Función del Injerto Durante el Primer Año del Trasplante* [Tesis para obtener el grado de Especialista en Medicina Interna, Universidad Nacional Autónoma de México.]
- Parapiboon, W., Wiengpon, K., Kitiyakara, C., Phakdeekitcharoen, B., Leenanupunth, C., Wisoot, K., Jirasiritham, S. y Sumethkul. V. (2016). Early ureteric stent removal reduces urinary tract infection in kidney transplant recipients: A randomized controlled trial. *Trends in Transplantation*. 10(1) : 1-6. DOI: 10.15761/TiT.1000216
- Quintero, O., Hemmige, V. S., & Puius, Y. A. (2020). Methenamine Hippurate May Have Particular Benefit in Preventing Recurrent Urinary Tract Infections in Diabetic Renal Transplant Recipients. *Transplant Infectious Disease*. doi:10.1111/tid.13247
- Salehipour, M., Salahi, H., Fathikalajahi, A., Mohammadian, R., Emadmarvasti, V., Bahador, A., Nikeghbalian, S., Kazemi, K., Dehghani, M. y Malek-Hosseini, S. A. (2010). Is Perioperative Intravesically Applied Antibiotic Solution Effective in the Prophylaxis of Urinary Tract Infections after Renal Transplantation?. *Urologia Internationalis*. 85(1), 66–69.
- Singh, R., Bemelman, F. J., Hodiamont, C. J., Idu, M. M., Ten Berge, I. J. M. y Geerlings, S. E. (2016). The impact of trimethoprim-sulfamethoxazole as *Pneumocystis jiroveci*

- pneumonia prophylaxis on the occurrence of asymptomatic bacteriuria and urinary tract infections among renal allograft recipients: a retrospective before-after study. *BMC Infectious Diseases*. 16(1). doi:10.1186/s12879-016-1432-3
- Singh, R., Geerlings, S. E., y Bemelman, F. J. (2015). Asymptomatic bacteriuria and urinary tract infections among renal allograft recipients. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 28(1), 112–116. doi:10.1097/qco.0000000000000120
- Sotomayor de Zavaleta, M., Ponce de León Garduño, A., Guzmán Esquivel, J., Rosas Nava, E., Rodríguez Covarrubias, F.T., González Ramírez, A., Aquino Hernández, J.L., Escobar del Barco, L.G., Cuevas Alpuche, J.O., Castañeda Narváez, J.L., Cornejo Juárez, P., Torres González, P., Gutiérrez Escoto, P., Flores Carrera, O., Solís Grajales, L., Hernández Orozco, H., Castillejo Molina, R.A., Díaz Moreno, L.A., Sánchez Sagastegui, F., Otero Mendoza, F.J., Manzo Pérez, G., Aguilar Anzures, R., Rincón Zuno, J., Godoy Rodríguez, N., Cuéllar Rodríguez, N., Rodríguez Rivera, J.A., Martínez Gamboa, A., Guerrero Almeida, M.C., Arzate Barbosa, P. (2015). Recomendaciones de expertos mexicanos en el tratamiento de las infecciones del tracto urinario en pacientes adultos, embarazadas y niños. *Revista Mexicana de Urología*. 75 (2): 1-46.
- Wall, S. (2019). Prevention of antibiotic resistance – an epidemiological scoping review to identify research categories and knowledge gaps. *Global Health Action*. 12(1): 1756191. doi:10.1080/16549716.2020.1756191

ANEXOS

Anexo 1. Autorización del comité de bioética de la Universidad Vasco de Quiroga



Fecha:	9 de enero 2021
	Morelia, Michoacán

ESTUDIANTE DE LA ESCUELA DE MEDICINA

Por medio de la presente, quienes suscriben, hacen de su conocimiento el dictamen de su proyecto de investigación sometido a revisión por el Comité de Bioética de la Escuela de Medicina.

Título del trabajo	Eficacia del esquema de profilaxis de infección de vías urinarias y su asociación con la tasa de filtrado glomerular al año post trasplante renal
No. De folio del trabajo	015-20

Después de deliberar los miembros del comité decidieron otorgar el siguiente dictamen:

APROBADO	CON	NO APROBADO: ()
OBSERVACIONES: (X)		

Anexo a este documento se hace entrega de las observaciones que tendrá que atender, para las siguientes revisiones a las que se someta su proyecto.

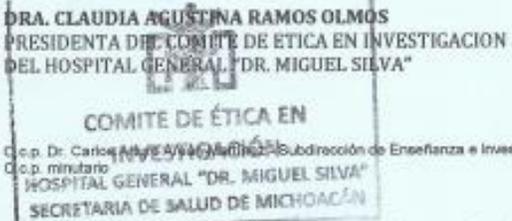
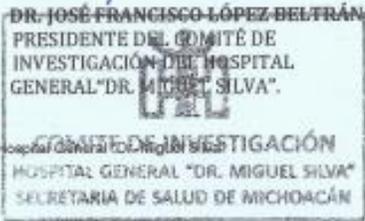
ATENTAMENTE

J. IGNACIO HERNÁNDEZ CARRILLO
PRESIDENTE

MIRIAM ÁLVAREZ RAMÍREZ
SECRETARIO

c.c.p. Dra. Julieta de la Vega Calderón. Coordinación Técnica de Investigación de la Escuela de Medicina
Comité de Bioética de la Escuela de Medicina Universidad Vasco de Quiroga

Anexo 2. Autorización de los Comités de Ética en Investigación y de Investigación del Hospital General "Dr. Miguel Silva"

 Gobierno del Estado de Michoacán de Ocampo	<p>Dependencia: SECRETARIA DE SALUD DE MICHOACÁN</p> <p>Sub-dependencia: HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"</p> <p>Oficina: COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACIÓN E INVESTIGACION</p> <p>No. de oficio: 5009/175/20</p> <p>Expediente:</p> <p>Asunto:</p>
PROYECTO DE INVESTIGACIÓN APROBADO	
"2020. AÑO DEL 50 ANIVERSARIO LUCTUOSO DEL GENERAL LÁZARO CÁRDENAS DEL RÍO"	
Morelia, Michoacán, 17 de diciembre del 2020.	
C. MPSS. RUTH MORALES VARGAS INVESTIGADORA PRINCIPAL PRESENTE.	
<p>Por este conducto le informamos, que el Comité de Ética en Investigación con número de Registro Conbioética-16-CEI-004-20161212 con fecha de expedición diciembre 13 del 2019 y el Comité de Investigación con número de Registro Conbioética-17-CI-16053153 con fecha de expedición 11 de noviembre del 2017 del Hospital General "Dr. Miguel Silva", revisaron y APROBARON su proyecto de investigación número 549/01/20 titulado:</p> <p style="text-align: center;">"EFICACIA DEL ESQUEMA DE PROFILAXIS DE INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS Y SU ASOCIACIÓN CON LA TASA DE FILTRADO GLOMERULAR AL AÑO POST-TRASPLANTE RENAL</p> <p>No omitimos mencionarle que deberá presentar a estos comités los resultados parciales y finales, así como cualquier enmienda que se pretenda realizar en el transcurso de la investigación de acuerdo a la norma oficial mexicana que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos y a la Guía Nacional Para la Integración y funcionamiento de los comités de Ética en Investigación.</p> <p>Sin otro particular nos despedimos con grato aprecio y consideración.</p>	
ATENTAMENTE	
 DRA. CLAUDIA AGUSTINA RAMOS OLMOS PRESIDENTA DEL COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACION DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"	 DR. JOSÉ FRANCISCO LÓPEZ BELTRÁN PRESIDENTE DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA".
 <p>COMITE DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA" SECRETARIA DE SALUD DE MICHOACÁN</p>	 <p>COMITE DE INVESTIGACIÓN HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA" SECRETARIA DE SALUD DE MICHOACÁN</p>
<p><small>Al constatar este oficio, cotejar los datos contenidos en el cuerpo del oficio, según devenga.</small></p> <p><small>C.c.p. Dr. Carlos Arturo Silva Martínez Subdirección de Enseñanza e Investigación - Hospital General "Dr. Miguel Silva"</small></p> <p><small>C.c.p. minutarlo</small></p> <p><small>HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"</small></p> <p><small>SECRETARIA DE SALUD DE MICHOACÁN</small></p> <p>CAROLFLB*sev. Michoacán #EstáenTi</p>	

Anexo 3. Solicitud de Enmienda

Asunto: ENMIENDA DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN 549/01/20

DRA. CLAUDIA AGUSTINA RAMOS OLMOS.
PRESIDENTA DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA".

DR. JOSÉ FRANCISCO LÓPEZ BELTRÁN.
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN DEL
HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA".

P R E S E N T E S

Por medio de la presente, solicito su apoyo para realizar una enmienda al proyecto de investigación titulado: "**Eficacia del Esquema de profilaxis de Infección de Vías urinarias y su Asociación con la Tasa de Filtrado Glomerular al Año Post-Trasplante Renal**" aprobado con el número 549/01/20, en apego al rigor metodológico y la calidad científica, quedando de la siguiente manera:

	Corrección
4.5 Definición del grupo control: Expedientes de pacientes con trasplante renal que hayan recibido esquema de profilaxis antimicrobiana, con retiro de catéter doble j a las 4 semanas, no portadores de sonda urinaria al momento de la recolección del urocultivo y que no hayan desarrollado infección de vías urinarias en el primer año post-trasplante renal demostrado por urocultivo	4.5 Definición del grupo control: Expedientes de pacientes con trasplante renal que hayan recibido esquema de profilaxis antimicrobiana y que no hayan desarrollado infección de vías urinarias en el primer año post-trasplante renal.
4.9.1 Tabla de variables – objetivo 2: Definición de infección de vías urinarias en el primer año post-trasplante Urocultivo positivo >100,000 UFC de un organismo patógeno por mililitro de orina	4.9.1 Tabla de variables – objetivo 2: Definición de infección de vías urinarias en el primer año post-trasplante Urocultivo positivo >100,000 UFC de un organismo patógeno por mililitro de orina, o pacientes con sintomatología urinaria o

	alteraciones en el examen general de orina sugerente de infección.
<p>4.9.2 Definiciones operacionales</p> <p>Esquema profiláctico para infección urinaria</p> <p>Definido como el uso de antimicrobiano en los primeros 14 días post trasplante para prevenir el desarrollo bacteriano en las vías urinarias, cualquiera de los siguientes será considerado esquema profiláctico:</p> <p>a. TMP-SMX una dosis de 80/400 mg cada 8 horas</p> <p>b. Cefalexina 250 mg cada 8 horas</p> <p>c. Ciprofloxacino 250 a 500 mg/día u ofloxacino</p> <p>d. Nitrofurantoina en pacientes con TFG >60 ml/min/1.73m que no toleren el TMP-SMX 100 mg/día</p>	<p>4.9.2 Definiciones operacionales</p> <p>Esquema profiláctico para infección urinaria</p> <p>Definido como el uso de antimicrobiano en los primeros días posteriores al trasplante renal para prevenir el desarrollo bacteriano en vías urinarias, cualquiera de los siguientes será considerado esquema profiláctico:</p> <p>a. Cefalexina 500 mg c/8h</p> <p>b. Nitrofurantoina 100 mg c/8h</p> <p>c. TMP/SMX 160/800 mg (días lunes, miércoles y viernes)</p> <p>d. Cefexina 400 mg c/24h</p> <p>e. Levofloxacino 500 mg c/48h</p>

Sin otro particular agradecemos la atención prestada a esta misiva y todo el apoyo brindado hasta este momento para la realización de esta investigación.

ATENTAMENTE:"



Dr. Víctor Hugo Gómez
Suárez

Asesor principal



Dr. Israel David campos
González

Asesor metodológico



MPSS Ruth Morales Vargas

Investigador principal

Recibí:
Susana Esquivel B.
9-Abril-21

Anexo 4. Autorización de Enmienda

 Gobierno del Estado de Michoacán de Ocampo	Dependencia	SECRETARIA DE SALUD DE MICHOACÁN
		HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
	Sub-dependencia	
	Oficina	COMITES DE ETICA EN INVESTIGACIÓN E INVEST.
	No. de oficio	5009/016/21
	Expediente	

Asunto: **ENMIENDA AUTORIZADA**

Morelia, Michoacán, 15 de abril del 2021.

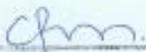
**C. MPSS. RUTH MORALES VARGAS
INVESTIGADORA PRINCIPAL
PRESENTE.**

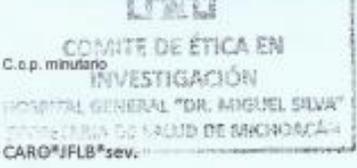
Por este conducto les informamos, que el Comité de Ética en Investigación con número de Registro Conbioética-16-CEI-004-20161212 con fecha de expedición diciembre 13 del 2019 y el Comité de Investigación con número de Registro Conbioética-17-CI-16053153 con fecha de expedición 11 de noviembre del 2017 del Hospital General "Dr. Miguel Silva", **AUTORIZAN LA ENMIENDA** hecha a su proyecto de investigación número 549/01/20 titulado: "EFICACIA DEL ESQUEMA DE PROFILAXIS DE INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS Y SU ASOCIACIÓN CON LA TASA DE FILTRADO GLOMERULAR AL AÑO POST-TRASPLANTE RENAL".

No omitimos mencionarle que deberá presentar a estos comités los resultados parciales y finales, así como cualquier enmienda que se pretenda realizar en el transcurso de la investigación de acuerdo a la norma oficial mexicana que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos y a la Guía Nacional Para la Integración y funcionamiento de los comités de Ética en Investigación.

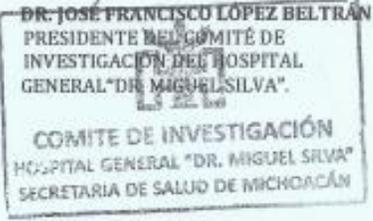
Sin más por el momento, le enviamos un cordial saludo.

ATENTAMENTE


DRA. CLAUDIA AGUSTINA RAMOS OLMOS
PRESIDENTA DEL COMITE DE ETICA EN INVESTIGACION
DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"


COMITE DE ÉTICA EN
INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
SECRETARIA DE SALUD DE MICHOACÁN
CARO*JLB*sev.


DR. JOSE FRANCISCO LÓPEZ BELTRÁN
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE
INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL
GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"


COMITE DE INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
SECRETARIA DE SALUD DE MICHOACÁN

Michoacán #EstáenTi

Anexo 5. Hoja de recolección de datos

Folio del paciente	Expediente	Género		Causa de enfermedad renal terminal					Tipo de TRR		Tiempo de TRR	IVU de repetición previa al trasplante	DM pretrasplante	Alteración anatómica / funcional de la vía urinaria	Riesgo inmunológico	
		M	F	DM	HTA	Glomerulopatía	Alteración anatómico/funcional	Desconocida	HD	DP						

Fecha en la que se realizó el trasplante	Tiempo de isquemia fría	Tipo de donador		Complicaciones urológicas post-trasplante	Duración del catéter JJ	Duración de sonda urinaria	Inducción de inmunosupresión	Sobre inmunosupresión
		Cadavérico	Vivo					

Esquema profiláctico antimicrobiano														
Cefalosporina 1era. Generación	Cefalosporina 3era. Generación	Quinolona	Carbapenémico	Penicilina	Aminoglucósido	Vancomicina	Piperacilina-Tazobactam	Nitrofurantoina	TMP/SMX	Colistina	Ampicilina/Sulbactam	Fosfomicina	Macrólido	Tigeciclina

Duración del esquema profiláctico	Retiro temprano de catéteres urológicos	Tiempo de uso de esquema profiláctico posterior a retiro de catéteres urológicos	IVU en el primer año post-trasplante	Agente etiológico									
				Escherichia coli	Klebsiella spp	Proteus spp	Enterococcus	Staphylococcus saprophyticus	Staphylococcus aureus	Cándida	Otros		

Sensibilidad del agente etiológico														
Cefalosporina 1era. Generación	Cefalosporina 3era. Generación	Quinolona	Carbapenémico	Penicilina	Aminoglucósido	Vancomicina	Piperacilina-Tazobactam	Nitrofurantoina	TMP/SMX	Colistina	Ampicilina/Sulbactam	Fosfomicina	Macrólido	Tigeciclina

Resistencia asociada al agente etiológico														
Cefalosporina 1era. Generación	Cefalosporina 3era. Generación	Quinolona	Carbapenémico	Penicilina	Aminoglucósido	Vancomicina	Piperacilina-Tazobactam	Nitrofurantoina	TMP/SMX	Colistina	Ampicilina/Sulbactam	Fosfomicina	Macrólido	Tigeciclina

TFG posterior a la resolución de IVU	TFG glomerular al año