

**UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**“CARACTERIZACIÓN DEL COMPORTAMIENTO CLÍNICO Y
BACTERIOLÓGICO DE LOS EPISODIOS DE INFECCIÓN DEL TRACTO
URINARIO EN EL PRIMER MES POST-TRASPLANTE RENAL EN EL
HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS, DE ENERO 2014 A DICIEMBRE DE 2017”**

Trabajo final de investigación aplicada sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Medicina para optar al grado y título de Especialista en Medicina Interna

DRA. ANA MARÍA BAQUERO BÁRCENAS

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2018

DEDICATORIA

Para mis papás, que han sido y siempre serán el mejor ejemplo de amor, sacrificio y perseverancia.

Para mis hermanas, mis cómplices y apoyo durante todos estos años.

Para mis abuelitas, las mujeres más fuertes que conozco.

Para Saúl, mi persona, gracias por estar siempre.

Para mi familia que a pesar de la distancia física siempre se ha sentido cercana.

AGRADECIMIENTOS

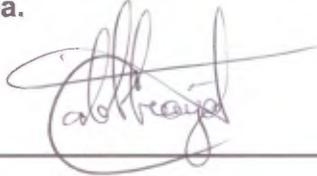
Al Dr. Luis Fernando Briceño por enseñarme lo linda que es la Medicina Interna y lo mucho que uno puede amar esta profesión.

Al Dr. José Acuña Feoli por además de ser un maestro, ser un compañero y un amigo.

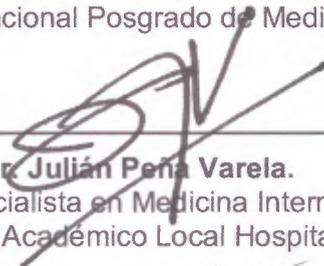
Al Servicio de Nefrología del Hospital San Juan de Dios, por permitirme aprender y trabajar con ustedes y sus pacientes.

HOJA DE APROBACIÓN

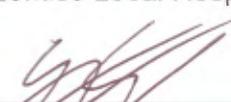
Este trabajo final de investigación aplicada fue aceptado por la comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidad en Medicina Interna de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Medicina Interna.



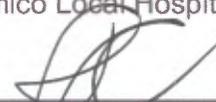
Dr. Carlos Araya Fonseca.
Especialista en Medicina Interna
Coordinador Nacional Posgrado de Medicina Interna



Dr. Julián Peña Varela.
Especialista en Medicina Interna
Coordinador Académico Local Hospital México



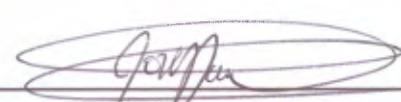
Dr. Stanley Grant Villegas.
Especialista en Medicina Interna
Coordinador Académico Local Hospital Calderón Guardia



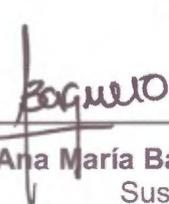
Dr. Daniel Murillo Castro.
Especialista en Medicina Interna
Coordinador Académico Local Hospital San Juan de Dios



Dr. Julián Peña Varela.
Especialista en Medicina Interna
Lector



Dr. José Alonso Acuña Feoli.
Especialista en Medicina Interna
Tutor



Ana María Baquero Bárcenas
Sustentante

TABLA DE CONTENIDOS

DEDICATORIA.....	I
AGRADECIMIENTOS	II
HOJA DE APROBACIÓN	III
TABLA DE CONTENIDOS.....	IV
RESUMEN.....	VI
LISTA DE CUADROS	VIII
LISTA DE TABLAS.....	IX
LISTA DE FIGURAS	X
LISTA DE ABREVIATURAS	XII
JUSTIFICACIÓN	1
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	2
HIPÓTESIS	2
OBJETIVO GENERAL	2
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	2
MARCO TEÓRICO.....	3
Generalidades del Trasplante Renal.....	3
Infecciones en el Trasplantado Renal	3
Infecciones Urinarias en el Trasplantado Renal.....	5
Epidemiología	5
Definiciones y Criterios Diagnósticos de Infección del Tracto Urinario	6
Factores de Riesgo.....	8
Presentación Clínica de las Infecciones del Tracto Urinario en el Paciente Trasplantado Renal.....	10
Microbiología de las Infecciones del Tracto Urinario en el Paciente Trasplantado Renal.....	10
Manejo de la Bacteriuria Asintomática y las Infecciones del Tracto Urinario en el Paciente Trasplantado Renal	11
Tratamiento de la Bacteriuria Asintomática.....	11
Tratamiento de la Infección del Tracto Urinario.....	12
Medidas para prevenir la bacteriuria asintomática e infección del tracto urinario en paciente trasplantado renal: Profilaxis	16
Complicaciones las infecciones del tracto urinario en paciente trasplantado renal.....	16
METODOLOGÍA.....	18
RESULTADOS.....	21

DISCUSIÓN	37
Características Generales de la Población en Estudio.	37
Características clínicas de la infección del tracto urinario en pacientes trasplantados renales	38
Características bacteriológicas de la infección del tracto urinario en pacientes trasplantados renales	42
CONCLUSIONES	45
LIMITANTES	47
RECOMENDACIONES	48
BIBLIOGRAFÍA	50
ANEXO 1: Hoja de recolección de datos del Protocolo de Investigación	54
ANEXO 2: Carta de Revisión Filológica	56
ANEXO 3: Formulario de Aprobación COM-II	57

RESUMEN

La infección del tracto urinario es la complicación infecciosa más común posterior al trasplante de riñón y se ha asociado a la disminución en la función del injerto. En Costa Rica, no se han realizado estudios que profundicen en lo que a la infección del tracto urinario en esta población se refiere.

El estudio fue observacional, descriptivo, retrospectivo cuya población es todos aquellos pacientes en quienes se realizó un trasplante renal en el Hospital San Juan de Dios, de enero de 2014 a diciembre de 2017. Se realizó una comparación interna entre los sujetos en quienes se presentó una infección del tracto urinario en el primer mes post-trasplante renal y aquellos en quienes no se documentó dicha entidad. Se realizó una descripción desde el punto de vista demográfico, clínico y microbiológico.

De una totalidad de 109 casos trasplantados en el periodo establecido, se incluyeron 88 pacientes, 68,2% de sexo masculino y 31,8% de sexo femenino. El rango de edad de los pacientes fue desde 16 y hasta 71 años de edad, con un promedio de 44,9 años. De los pacientes participantes en el estudio, 63,3% fueron trasplantados de fuente cadavérica; mientras 36,7% de donante vivo. A 45,4% de los incluidos se les solicitó urocultivo por sospecha clínica de ITU durante el primer mes posterior al trasplante renal; de ellos, 60% se reportaron como negativos, 37,5% se reportaron positivos y 1 se reportó como contaminado.

La incidencia general de infección del tracto urinario durante el primer mes posterior a trasplante renal fue de 17,24%. De los 15 casos de infección del tracto urinario, 9 pacientes fueron mujeres (60%) y 6 fueron hombres (40%); a partir de lo cual la asociación entre el sexo femenino y el diagnóstico de ITU resultó estadísticamente significativa (OR 4,182). La duración de la cateterización vesical mayor a 10 días demostró una asociación significativa con el desarrollo de ITU, sensibilidad de 54.55% (IC 28.01-78.73) y especificidad de 97.87% (IC 88.89-99.62). En cuanto a los aislamientos microbiológicos documentados; 15 (100%) correspondieron a bacilos Gram negativos. El aislamiento más frecuente fue *Escherichia coli*. Más del 70% de los aislamientos microbiológicos mostraron resistencia a aminopenicilinas, β -lactámicos asociados a inhibidores de β -lactamasa y cefalosporinas de tercera y cuarta generación.

Se recomienda que las pacientes de sexo femenino que serán sometidas a trasplante renal sean tratadas de manera diferenciado. Además, evitar el uso protocolario de cefalosporinas de tercera generación dado el perfil de resistencia de los aislamientos encontrados en el presente estudio

Se plantean las bases para nuevas investigaciones en esta población, en los cuales se consideren otras variables no exploradas que podrían influir en la presentación clínica y microbiológica de esta entidad; además del análisis del comportamiento de esta patología en el período posterior al primer mes post-trasplante.

ABSTRACT

Urinary tract infection is the most common infectious complication after kidney transplantation and has been associated with a decrease in graft function. In Costa Rica, several descriptive studies have been carried out in recent years regarding infections in the transplant patient; however, it has not been deepened in what the urinary tract infection is concerned.

The study was observational, descriptive, retrospective whose population is all those patients in whom a kidney transplant was performed at the San Juan de Dios Hospital, from January 2014 to December 2017. An internal comparison was made between the subjects in whom presented a urinary tract infection in the first month after kidney transplantation and those in whom the entity was not documented. A description was made from the demographic, clinical and microbiological point of view.

Of a total of 109 cases transplanted in the established period, 88 patients were included, 68.2% male and 31.8% female. The age range of the patients was from 16 to 71 years of age, with an average of 44.9 years. Of the patients participating in the study, 63.3% were transplanted from cadaveric sources; while 36.7% live donor. A total of 45.4% of the included patients were studied by urine culture due to clinical suspicion of UTI during the first month after kidney transplantation; Of these, 60% were reported as negative, 37.5% were positive and 1 was reported as contaminated.

The general incidence of urinary tract infection during the first month after kidney transplantation was 17.24%. Of the 15 cases of urinary tract infection, 9 patients were women (60%) and 6 were men (40%); from which the association between the female sex and the diagnosis of UTI was statistically significant (OR 4.182). The duration of bladder catheterization greater than 10 days showed a significant association with the development of UTI, with a sensitivity of 54.55% (IC 28.01-78.73) and specificity of 97.87% (IC 88.89-99.62). Regarding the documented microbiological isolates; 15 (100%) corresponded to Gram negative bacilli. The most frequent isolation was *Escherichia coli*. More than 70% of the microbiological isolates showed resistance to aminopenicillins, β -lactams associated with β -lactamase inhibitors and third and fourth generation cephalosporins.

Based on the documented findings, it is recommended that female patients who will undergo kidney transplantation be treated differently given their risk of contracting a urinary tract infection. In addition, avoid the protocolary use of third-generation cephalosporins given the resistance profile of the isolates found in the present study

The bases for new research in this population are proposed, in which other unexplored variables that could influence the clinical and microbiological presentation of this entity are considered; in addition to the analysis of the behavior of this pathology in the period after the first month post-transplant.

LISTA DE CUADROS

- Cuadro 1.** Cronología de las infecciones en el paciente trasplantado renal. (Ljungman, Snyderman, & Boeckh, 2016) **Página 5**
- Cuadro 2.** Factores de Riesgo relacionados con el desarrollo de Infección del Tracto Urinario en paciente Trasplantado Renal.(Säemann & Hörl, 2008) **Página 8**
- Cuadro 3.** Tratamiento empírico para infecciones del tracto urinario en el paciente trasplantado renal.(Elisa Vidal et al., 2015) **Página 15**

LISTA DE TABLAS

- Tabla 1.** Características de los pacientes trasplantados renales en el Hospital San Juan de Dios de enero 2014 a diciembre 2017 **Página 21**
- Tabla 2.** Riesgo de Infección del Tracto Urinario en el Primer Mes Post-trasplante Asociado a las Diferentes Condiciones Médicas o Factores de Riesgo Previamente Definidos en los pacientes Trasplantados Renales de enero 2014 a diciembre 2017 en el Hospital San Juan de Dios **Página 30**
- Tabla 3.** Perfil de sensibilidad antibiótica de los diferentes géneros y especies aislados en urocultivos de pacientes trasplantados renales con infección del tracto urinario en el primer mes post-trasplante de enero 2014 a diciembre 2017 en el Hospital San Juan de Dios. **Página 35**

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Condición desencadenante en la enfermedad renal crónica de los pacientes trasplantados renales en el Hospital San Juan de Dios de enero 2014 a diciembre 2017 **Página 23**
- Figura 2.** Distribución de los pacientes de acuerdo a la realización del urocultivo y el resultado del mismo, en los pacientes trasplantados renales durante el primer mes posterior al trasplante, en el Hospital San Juan de Dios de enero 2014 a diciembre 2017. **Página 23**
- Figura 3.** Incidencia general y anual de infección del tracto urinario en pacientes trasplantados renales durante el primer mes posterior al trasplante, en el Hospital San Juan de Dios de enero 2014 a diciembre 2017. **Página 25**
- Figura 4.** Distribución de frecuencia de infección del tracto urinario en el primer mes post-trasplante renal en pacientes trasplantados renales en el Hospital San Juan de Dios de febrero 2014 a diciembre 2017 **Página 25**
- Figura 5.** Duración promedio cateterización vesical en pacientes trasplantados renales en el Hospital San Juan de Dios de enero 2014 a diciembre 2017 en el primer mes post trasplante. **Página 27**
- Figura 6.** Relación de sensibilidad y especificidad del número de días de cateterización vesical para predecir el riesgo de infección del tracto urinario en pacientes trasplantados renales en el Hospital San Juan de Dios de enero 2014 a diciembre 2017 en el primer mes post trasplante. **Página 28**

Figura 7. Prevalencia de los principales factores de riesgo para infección del tracto urinario en los pacientes trasplantados renales en el Hospital San Juan de Dios de enero de 2014 a diciembre de 2017. **Página 29**

Figura 8. Distribución de los aislamientos bacteriológicos según género y especie en los urocultivos recolectados en los pacientes trasplantados renales en el primer mes post-trasplante renal de enero 2014 a diciembre de 2017 en el Hospital San Juan de Dios. **Página 31**

Figura 9. Perfil de sensibilidad a antibióticos documentado en los urocultivos positivos por *Escherichia coli* de pacientes trasplantados renales con infección del tracto urinario en el primer mes post-trasplante de enero 2014 a diciembre 2017 en el Hospital San Juan de Dios. **Página 32**

Figura 10. Perfil de sensibilidad a antibióticos documentado en los urocultivos positivos por *Klebsiella pneumoniae* de pacientes trasplantados renales con infección del tracto urinario en el primer mes post-trasplante de enero 2014 a diciembre 2017 en el Hospital San Juan de Dios. **Página 33**

Figura 11. Interpretación fenotípica de resistencia a β lactámicos expresada por los aislamientos de los urocultivos de pacientes trasplantados renales con infección del tracto urinario en el primer mes post-trasplante de enero 2014 a diciembre 2017 en el Hospital San Juan de Dios. **Página 34**

LISTA DE ABREVIATURAS

AMK	Amikacina
AMP	Ampicilina
Amp-C	Betalactamasa del grupo C
BA	Bacteriuria Asintomática
BK	Virus BK
BLEA	Betalactamasa de Espectro Ampliado
BLEE	Betalactamasa de Espectro Extendido
CAZ	Ceftazidima
CEF	Cefotaxime
CIP	Ciprofloxacina
CMV	Citomegalovirus
COL	Colistina
CTX	Ceftriaxona
ERC	Enfermedad Renal Crónica
FEP	Cefepima
GEN	Gentamicina
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IMI	Imipenem
ITU	Infección del Tracto Urinario
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
MDR	Multidrogoresistentes
MRN	Meropenem
NIT	Nitrofurantoina
OR	Odds Ratio
PNA	Pielonefritis Aguda no complicada
RA	Rechazo Agudo
SAM	Ampicilina Sulbactam
SXT	Trimetoprim-Sulfametoxazol
TB	Tuberculosis
TMP-SMX	Trimetoprim-Sulfametoxazol
TZP	Piperacilina Tazobactam

UFC	Unidades Formadoras de Colonias
VEB	Virus Epstein Barr
VHB	Virus Hepatitis B
VHC	Virus Hepatitis C
VHS	Virus Herpes Simple
XDR	Extensamente resistente a drogas

JUSTIFICACIÓN

La infección del tracto urinario es la complicación infecciosa más común posterior al trasplante de riñón. Históricamente se ha considerado este proceso patológico como una enfermedad “benigna” entre los receptores del trasplante. Sin embargo, en los últimos años, durante el estudio y manejo de complicaciones post-trasplante, se ha demostrado que la infección del tracto urinario en estos pacientes disminuye la función del injerto y su sobrevida.

Si bien esta es una entidad ampliamente estudiada y descrita en la literatura médica mundial, existen pocos estudios controlados y aleatorizados que permitan definir su manejo ideal. Lo anterior conlleva que la mayoría de las guías terapéuticas basen sus recomendaciones en niveles de evidencia bajos.

En Costa Rica, en los últimos años se han realizado varios estudios descriptivos en relación a las infecciones en el paciente trasplantado; sin embargo, no se ha profundizado en lo que a la infección del tracto urinario se refiere.

Esta investigación busca sentar un precedente a nivel local en el análisis de este tipo de proceso infeccioso y brindar información tanto desde el punto de vista epidemiológico como desde el punto de vista clínico, lo cual permitirá la oportuna identificación de los pacientes con mayor propensión para el desarrollo de infección del tracto urinario en el período post-trasplante. Además, el determinar el comportamiento bacteriológico de esta patología dará las herramientas necesarias para el establecimiento de un abordaje terapéutico basado en la evidencia generada a nivel local, y no solamente a partir de recomendaciones globales.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el comportamiento clínico y bacteriológico de los episodios infección del tracto urinario en el primer mes post-trasplante renal en el Hospital San Juan de Dios, de enero 2014 a diciembre de 2017?

HIPÓTESIS

El comportamiento clínico y bacteriológico de los episodios de infección del tracto urinario en el primer mes post trasplante renal, en el Hospital San Juan de Dios, no difieren de lo descrito para este modelo de infección en la literatura médica.

OBJETIVO GENERAL

Describir el comportamiento clínico y bacteriológico de los episodios infección del tracto urinario en el primer mes post-trasplante renal en el Hospital San Juan de Dios, de enero 2014 a diciembre de 2017

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir la población de pacientes en quienes se realizó el diagnóstico de infección del tracto urinario en el primer mes post-trasplante renal en el Hospital San Juan de Dios, de enero 2014 a diciembre de 2017
- Determinar la incidencia de la infección del tracto urinario en el primer mes post-trasplante renal en el Hospital San Juan de Dios, de enero 2014 a diciembre de 2017
- Identificar en los sujetos de la población analizada aquellas condiciones que la literatura médica ha establecido como factores de riesgo para el desarrollo de infección del tracto urinario en el primer mes post-trasplante renal.
- Clasificar los aislamientos bacterianos identificados en los episodios de infección del tracto urinario en función de la especie y el perfil de resistencia antibiótica.

MARCO TEÓRICO

Generalidades del Trasplante Renal

La enfermedad renal crónica se ha convertido en un reto para la salud pública alrededor del mundo, el número creciente de pacientes con enfermedad renal crónica avanzada ha superado de manera sustancial las predicciones iniciales de la literatura médica. La mayor parte de este incremento ha ocurrido en países en desarrollo.(Morris, Peter Knechtle, 2013; Sood et al., 2015)

Se estima que la incidencia de la enfermedad renal crónica avanzada es de 48-249 por cada millón de habitantes en países en desarrollo. Mientras que existen diferencias regionales en la etiología de la enfermedad renal crónica (ERC), la nefropatía diabética es la causa principal de ERC en Australasia, Europa, y Norte América ,así como también en países en vías de desarrollo. (Morris, Peter Knechtle, 2013)

El trasplante renal es el tratamiento de elección para los pacientes con ERC en estadio terminal. Esta terapia disminuye los costos y ofrece mejor calidad de vida al paciente, así como un mejor pronóstico y oportunidad de mantenerse económicamente activo. La tasa de trasplantes en países en vías de desarrollo es 10 personas por millón de habitantes mientras que en países industrializados es de 45-50 por millón de habitantes.(Morris, Peter Knechtle, 2013)

Los riñones para el trasplante pueden provenir de donantes vivos o cadavéricos. Los donantes vivos pueden ser relacionados, cónyuges de la persona enferma o no relacionados. En países en vías de desarrollo los donantes vivos son mayoría siendo 85%-100% de las donaciones comparado con 1-25% países industrializados. (Morris, Peter Knechtle, 2013)

Infecciones en el Trasplantado Renal

Las infecciones son una causa común de morbilidad y mortalidad posterior al trasplante renal y son la segunda causa de muerte en pacientes con injertos útiles(Karuthu & Blumberg, 2012) De acuerdo con la publicación de Exhibit en el año 2005, más de 80%

de los receptores de trasplante renal sufrieron al menos una infección durante el primer año luego del trasplante. (Exhibit, 2005)

La tasa de infecciones en los 3 años iniciales post-trasplante renal es 45.0 por 100 pacientes-año de seguimiento estimado, según los datos de *Medicare* recolectados por el Sistema de Datos de Riñón en Estados Unidos en 2012.(Karuthu & Blumberg, 2012)

El riesgo de infección en el paciente receptor se determina por la interacción de 2 factores:

- Las exposiciones epidemiológicas del paciente, las cuales incluyen, temporalidad, intensidad y virulencia de los organismos a los que el individuo está expuesto. (J. A. Fishman, 2009; Jay A. Fishman, 2007)
- El estado de inmunosupresión neto, el cual comprende todos los factores que contribuyen al riesgo de infección. Los principales determinantes son: la dosis, duración y la secuencia de las terapias inmunosupresoras. Así como disrupciones en las barreras mucocutáneas y colecciones de fluidos.(J. A. Fishman, 2009)

La cronología de la infección en el trasplantado renal refleja la relación entre las exposiciones epidemiológicas y la estrategia inmunosupresora empleada. Dicha cronología se utiliza para establecer un diagnóstico diferencial para síndromes infecciosos en varias etapas posterior al trasplante. (J. A. Fishman, 2009)

Durante el primer mes posterior al trasplante las infecciones tempranas se asocian de manera más probable a patógenos nosocomiales, a procedimientos quirúrgicos y algunas infecciones derivadas del donante. Los patógenos oportunistas aparecen más tarde, frecuentemente en los 5 meses subsecuentes, reflejando un impacto mayor de las terapias inmunosupresoras. Las infecciones tardías (después de 6 meses del trasplante) pueden ser secundarias a patógenos oportunistas o convencionales.(Karuthu & Blumberg, 2012)

Además de lo anterior, la presentación de las infecciones puede alterarse de manera significativa por la elección y duración de agentes profilácticos antimicrobianos. (Karuthu & Blumberg, 2012)

Cuadro 1. Cronología de las infecciones en el paciente trasplantado renal. (Ljungman et al., 2016)

Patógenos derivados del donador, receptor y nosocomiales.	Patógenos oportunistas, activación de la infección latente.	Infecciones adquiridas en la comunidad.
Sitio quirúrgico, infección del Tracto Urinario y relacionadas a catéter	VHS, VHB, VHC, CMV, VEB, BK, Listeria, Nocardia, TB, Toxoplasmosis	Ambientales, dependiente del estado de inmunosupresión.

VHS: Virus Herpes Simple, VHB:, Virus Hepatitis B , VHC: Virus Hepatitis C, CMV: Citomegalovirus, VEB: Virus Epstein Barr, BK: Virus BK, TB: Tuberculosis

Infecciones Urinarias en el Trasplantado Renal

Epidemiología

La prevalencia de la infección del tracto urinario (ITU) en los receptores de trasplante renal varía ampliamente, con cifras que oscilan desde el 6% y hasta el 86%, lo que representa aproximadamente el 40-50% de las complicaciones infecciosas.(Kaul & Chauhan, 2014)

La gran variabilidad en la incidencia reportada se debe a la diferencia en criterios diagnósticos empleados, así como en los criterios de inclusión de los estudios realizados en esta población.(Wu et al., 2016) Además, existe una probable influencia del uso de regímenes de antibióticos profilácticos y duración del seguimiento. (Parasuraman & Julian, 2013)

La mayoría de las infecciones del tracto urinario en este grupo de pacientes ocurre durante el primer año luego del trasplante; incluso el 81.9% se presenta en los primeros meses posterior a la cirugía. En el transcurso del primer mes se observa la mayor incidencia tanto de bacteriuria asintomática (22% a 71% de los pacientes) y de infecciones del tracto urinario (12% a 34%). Mientras que durante el segundo año la proporción de Infecciones del tracto urinario disminuyen a 35.7%.(Kaul & Chauhan, 2014)

La distribución según el sitio anatómico en el que se localiza la infección en los primeros seis meses luego del trasplante es: bacteriuria asintomática 18.4% a 38%, cistitis 7.6% a 25%, pielonefritis aguda 12 a 22% y sepsis asociada a una infección del tracto urinario 4%. (Fontserè, Chacón N, & Cordero E, 2017)

En el caso de Costa Rica, la información más reciente deriva de un estudio realizado en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia; en el cual se incluyeron 126 pacientes trasplantados entre el año 2010 y 2016 en este centro hospitalario.

De la totalidad de pacientes contemplados en el estudio, solo en 34 pacientes se documentó algún tipo de infección, lo que representa el 27 % de la población. Ahora bien, de esos 34 pacientes, solamente en 16 de los sujetos (47%), se realizó el diagnóstico de una infección del tracto urinario; por tantom esta fue la complicación infecciosa más frecuente (Arley et al., 2018)

Definiciones y Criterios Diagnósticos de Infección del Tracto Urinario

Dentro de las infecciones del tracto urinario existen una serie de entidades que deben tenerse en consideración; así como los criterios para definir cada una de ellas:

- **Infección del Tracto Urinario Aguda no Complicada (ITU):** Disuria, urgencia, frecuencia, dolor suprapúbico sin sintomatología urinaria 4 semanas previo a este episodio con un examen general de orina que reporte más de 10 leucocitos/mm³ y un cultivo urinario positivo con más de 10³ UFC/mL.(Gupta et al., 2011)

- **Pielonefritis Aguda no Complicada (PNA):** Fiebre, escalofríos, dolor en flanco o en el injerto renal, ya se descartaron otros diagnósticos diferenciales y el paciente no presenta historia o evidencia clínica de anormalidades urológicas; lo anterior asociado con un examen general de orina que reporte más de 10 leucocitos/mm³ y un cultivo de orina positivo con más de 10⁴ UFC/mL. (Gupta et al., 2011)
- **Infección del Tracto Urinario Complicada:** se trata de una infección asociada ya sea con anormalidades funcionales o estructurales del tracto genitourinario, la presencia de una enfermedad subyacente que aumente el riesgo de adquirir una infección o de fallo terapéutico. Esto, sumado a un examen general de orina que reporte más de 10 leucocitos/mm³ y un cultivo de orina positivo con más de 10⁵ UFC/mL en mujeres, con más de 10⁴ UFC/mL en hombres y en mujeres con la muestra de orina tomada por cateterización (Gupta et al., 2011). Por definición, una infección del tracto urinario en cualquier paciente receptor de un trasplante se considera complicada. (Parasuraman & Julian, 2013)
- **Infección del Tracto Urinario Recurrente:** 3 o más episodios de Infecciones del tracto urinario en un periodo de 12 meses o 2 episodios en los 6 meses previos. Una recaída es definida como una recurrencia temprana del mismo microorganismo posterior al tratamiento. (Gupta et al., 2011; Parasuraman & Julian, 2013)
- **Bacteriuria Asintomática (BA):** Es el término utilizado en caso de documentarse la presencia de leucocituria de más de 10 leucocitos/mm³ con 2 cultivos positivos con más de 10⁵ UFC/mL tomados con 24 horas de diferencia en ausencia de sintomatología urinaria. (Nicolle et al., 2005)
- **Infección del tracto urinario asociada a catéter:** En pacientes con catéter uretral o suprapúbico permanente o cateterización intermitente, esta se define por la presencia de signos o síntomas compatibles con infección del tracto urinario sin otra fuente de infección identificada; lo anterior asociado con un cultivo urinario positivo con 10³ o más unidades formadoras de colonias de una muestra cateterizada o tomada en las primeras 48 horas post retiro del catéter. (Hooton et al., 2010)

Factores de Riesgo

La mayoría de factores de riesgo para ITU en receptores de injertos son similares a los de la población general, especialmente en lo que al riesgo aumentado en mujeres se refiere. De igual manera, los factores anatómicos que predisponen a estasis urinaria como reflujo y litiasis son más prominentes en pacientes trasplantados.(Säemann & Hörl, 2008)

Cuadro 2. Factores de riesgo relacionados con el desarrollo de infección del tracto urinario en paciente trasplantado renal.(Säemann & Hörl, 2008)

Sexo femenino	Episodios de rechazo agudo	Trauma del injerto
Edad avanzada	Disfunción del injerto	Diabetes Mellitus
ITU pre-trasplante	Catéter vesical postoperatorio	Historia de reflujo vesicoureteral
Hemodiálisis prolongada pre trasplante	Complicaciones técnicas asociadas con la anastomosis ureteral	Historia de enfermedad renal poliquística
Inmunosupresión	Estents ureterales	Donante cadavérico

Las mujeres receptoras de trasplante renal tienen una incidencia más alta estadísticamente significativa de ITU con respecto a los hombres. En un metanálisis de Wu *et al* de 2016, se encontró un riesgo 3.11 veces mayor de ITU en mujeres trasplantadas que en hombres. (Säemann & Hörl, 2008; Wu et al., 2016)

La edad avanzada se ha reconocido como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ITU pos-trasplante. En el estudio de Chuang *et al*, 55% de los pacientes con 65 años o más presentaron una ITU, en comparación con 30% de incidencia observada en los pacientes menores de 30 años(Chuang, Peale Parikh, Chirag Langone, 2005; Giessing, 2012). El deterioro en la inmunidad y posiblemente una menor tolerancia a la inmunosupresión, en conjunto con comorbilidades inmuno-comprometedoras como

diabetes mellitus, contribuyen al porcentaje más alto de infecciones bacterianas en el paciente adulto mayor. (Säemann & Hörl, 2008)

La supresión del sistema inmune generalmente aumenta las tasas de infecciones. El tratamiento con antimetabolitos como azatioprina o micofenolato de mofetilo se ha reportado está asociado con una incidencia mayor de ITU y PNA. Mientras que la terapia de inducción con anticuerpos policlonales como la timoglobulina se ha asociado con aumento en el riesgo de ITU. (Säemann & Hörl, 2008)

Sumado a lo anterior, Kamath *et al* reportaron la influencia bidireccional entre episodios de rechazo agudo (RA) e ITU: 41% de los pacientes experimentaron episodios de RA previo a ITUs y 29.7% de los pacientes tuvieron un episodio de rechazo agudo posterior a un episodio de pielonefritis aguda del injerto.(Neelakantan & Kirubakaran, 2006)

El trauma inmunológico asociado con el RA y la pobre respuesta inflamatoria del hospedero contra las bacterias como resultado de las terapias anti-rechazo, conllevan a un riesgo mayor de complicaciones relacionadas con infecciones. (Wu et al., 2016)

La mayoría de las anastomosis vesicoureterales pos trasplante tienen reflujo, lo cual aumenta el riesgo de infección del tracto urinario. El uso de catéteres doble J ureterales disminuye el riesgo de fugas y de obstrucciones ureterales. Sin embargo, un riesgo aumentado de ITU se ha observado cuando estos dispositivos permanecen más de 30 días post-trasplante.(Säemann & Hörl, 2008)

Varios estudios han demostrado que la presencia de cateterización vesical es un factor de riesgo para el desarrollo de ITU en esta población. Wu *et al*, además concluyeron que los pacientes con uso más prolongado de estos dispositivos están son más propensos a contraer una infección del tracto urinario. (Wu et al., 2016)

Es poco claro si la historia de diabetes mellitus aumenta o no influencia el riesgo de desarrollo de ITU en trasplantados renales. Sin embargo, posterior al trasplante un estado de hiperglicemia o diabetes *de novo* se desarrolla como consecuencia primaria de la inmunosupresión, lo cual aumenta el potencial etiológico de una homeostasis de

glucosa anormal. La diabetes mellitus se ha asociado mayormente con infecciones del tracto urinario fúngicas típicamente por *Candida albicans*.(Säemann & Hörl, 2008)

Los resultados del metanálisis de Wu *et al* muestran que las infecciones del tracto urinario son más frecuentes en receptores de donantes cadavéricos (OR, 1.28). Se sospecha es porque estos pueden sufrir periodos de isquemia más prolongados que conlleven mayor lesión del injerto renal, además que se usan agentes citotóxicos más potentes de rutina durante el trasplante, lo anterior en comparación con los receptores de un donante vivo relacionado. (Wu et al., 2016)

Presentación Clínica de las Infecciones del Tracto Urinario en el Paciente Trasplantado Renal

Como en la población no trasplantada, disuria, urgencia urinaria, dolor ocasional en hipogastrio y hematuria son los principales síntomas de las infecciones del tracto urinario posterior a trasplante renal; en ocasiones pueden estar acompañadas de fiebre. Sin embargo, como el órgano trasplantado ha sido denervado durante el trasplante y el receptor frecuentemente esta inmunosuprimido con esteroides, los síntomas pueden ser enmascarados, especialmente en pacientes mayores, pero la leucocitosis y elevación de la proteína C reactiva son frecuentes. La disfunción del injerto y fiebre en trasplantados es altamente sugestiva de ITU. (Giessing, 2012; Yacoub & Akl, 2011)

Microbiología de las Infecciones del Tracto Urinario en el Paciente Trasplantado Renal

Las infecciones bacterianas por Gram negativos causan más del 70% de las ITU y *Escherichia coli* (*E. Coli*) es el aislamiento clínico más común en población general y paciente trasplantado. *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococci* coagulasa negativos o *Enterobacter cloacae* han sido detectados frecuentemente en la orina en las primeras 3-5 semanas posteriores al trasplante renal. Mientras que especies de *Enterococcus*, *Klebsiella* y *E. coli* fueron predominantemente detectadas durante las primeras 6 a 12 semanas, respectivamente, posterior a la cirugía. (Hollyer & Ison, 2018; Säemann & Hörl, 2008)

Algunas bacterias de virulencia baja no patogénicas en pacientes sanos se han visto implicadas en ITU post-trasplante. *Anaerococcus lactolyticus*, *Dialister invisus* y *Fusobacterium nucleatum* se han identificado a través de técnicas de cultivo especiales como patógenos causantes. (Säemann & Hörl, 2008)

En la cohorte RESITRA, un 26% de las *E. Coli* resultaron productoras de BLEE (beta lactamasas de espectro extendido). Además, la incidencia de resistencia a quinolonas fue tan alta como 38% en *E. coli* y 21% en *P. aeruginosa* y cerca del 80% de las bacterias Gram negativas fueron resistentes a cotrimoxazole.

Manejo de la Bacteriuria Asintomática y las Infecciones del Tracto Urinario en el Paciente Trasplantado Renal

Tratamiento de la Bacteriuria Asintomática

A pesar de que está bien establecido que la bacteriuria asintomática es frecuente entre trasplantados renales, especialmente durante el primer año pos trasplante, la necesidad de monitorizar y tratar la BA es controversial. (Coussement & Abramowicz, 2014; Elisa Vidal et al., 2015)

Algunos expertos recomiendan terapia antibiótica en los primeros meses pos trasplante y consideran que puede ser apropiado tamizar por bacteriuria en el periodo posquirúrgico temprano y hasta 6 meses pos trasplante. Sin embargo, el seguimiento y tamizaje posterior no parece ser beneficioso dada la baja frecuencia de bacteriuria y el poco impacto que tiene en la sobrevida del injerto. (Coussement, Scemla, Abramowicz, Nagler Evi, & Webster Angela, 2014; Elisa Vidal et al., 2015)

La mayoría de autores recomiendan que la BA documentada posterior al mes 1 post-trasplante debe ser seguida cuidadosamente y los pacientes deben ser advertidos de la sintomatología y empezar terapia empírica cuando se presenten manifestaciones clínicas. (Hollyer & Ison, 2018)

Algunos investigadores recomiendan tratar la BA basados en la posibilidad de que incluso la ITU asintomática puede llevar a cicatrización del injerto en el contexto de reflujo

vesicoureteral. Además, existen estudios que han demostrado que la BA es un factor de riesgo para desarrollar pielonefritis, sin embargo, esta no parece tener un impacto en la sobrevida del injerto. (Coussement & Abramowicz, 2014; Coussement et al., 2014; Elisa Vidal et al., 2015)

La Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica recomienda (Elisa Vidal et al., 2015):

- El tamizaje para el tratamiento de la BA en el receptor de trasplante renal se recomienda en el periodo posquirúrgico temprano y hasta un mes posterior al trasplante. (Nivel de evidencia B-III)
- No existe suficiente evidencia para recomendar tamizaje sucesivo para tratar BA en pacientes estables clínicamente estables posterior a mes del trasplante. Sin embargo, no existe consenso sobre si BA por bacterias multiresistentes, principalmente Gram negativos deben ser tratados. (Nivel de evidencia C-III)
- Los cultivos de orina en pacientes en espera de trasplante no se recomiendan de rutina. (Nivel de evidencia D-III)
- Los donantes vivos deben tamizarse y tratarse por bacteriuria antes de que el órgano se extraiga. (Nivel de evidencia A-III)

Tratamiento de la Infección del Tracto Urinario

La bacteriemia secundaria a una ITU en el paciente trasplantado renal se ha reportado hasta en un 38% de los pacientes trasplantados. Cuando una ITU es diagnosticada, el tratamiento antibiótico debe ser iniciado. La terapéutica antibiótica inadecuada se asocia con un aumento en la mortalidad, así el tratamiento inicial debe dirigirse a los microorganismos más probables causantes del episodio infeccioso. (Chacón-Mora, Pachón Díaz, & Cordero Matía, 2017)

Para guiar la terapia empírica se deben tomar en cuenta las características clínicas del hospedero, las cuales incluyen: la severidad de la infección, la epidemiología local y la historia del paciente de microorganismos resistentes, así como terapias antibióticas previamente prescritas. (Chacón-Mora et al., 2017; Elisa Vidal et al., 2015)

A pesar de que la mayoría de infecciones debidas a bacterias multidrogoresistentes (MDR) se adquieren durante la hospitalización, la mayoría de pacientes trasplantados tienen factores de riesgo que los predisponen a estas infecciones tales como enfermedades crónicas subyacentes, las cuales conllevan a admisiones hospitalarias múltiples y contacto continuo con servicios de salud. (Chacón-Mora et al., 2017; Elisa Vidal et al., 2015)

El tratamiento antibiótico empírico en estos pacientes, así como su duración óptima, se basa en las recomendaciones establecidas para la población general debido a la falta de ensayos clínicos aleatorizados en este escenario. En la pielonefritis del injerto aguda severa, la terapia empírica debe ser activa tanto para bacilos Gram negativos, incluyendo *P. aeruginosa*, como cocos Gram positivos. La terapia antibiótica debe ser desescalada una vez que estén disponibles los análisis de sensibilidad.(Chacón-Mora et al., 2017; Elisa Vidal et al., 2015)

A pesar de que no existe evidencia concluyente en la duración óptima para pielonefritis, la cistitis usualmente puede ser tratada empíricamente con un único antibiótico oral como ciprofloxacina, amoxicilina-clavulanato o una cefalosporina de tercera generación. Otros autores recomiendan que incluso en cistitis no complicada en el pos trasplante temprano se trate por 7-10 días. Además, se recomienda la remoción o reemplazo de instrumentación urinaria como catéteres uretrales, o stent urológicos.(Chacón-Mora et al., 2017; Elisa Vidal et al., 2015)

En el caso de pielonefritis aguda o sepsis asociada a una infección urinaria, se recomienda un tratamiento más prolongado, 14-21 días con antibióticos de amplio espectro como piperacilina-tazobactam o cefepima. En la eventualidad de una infección severa con sepsis se debe considerar la opción de reducir/descontinuar la terapia inmunosupresora.(Chacón-Mora et al., 2017; Elisa Vidal et al., 2015)

En casos de sospecha de microorganismos MDR y enfermedad severa, el uso de un carbapenémico con o sin vancomicina debe ser considerado. Una vez el perfil de sensibilidad esté disponible se debe desescalonar el tratamiento para completar el curso de antibióticos.(Chacón-Mora et al., 2017)

La pielonefritis complicada con un absceso perirenal o la pielonefritis enfisematosa puede ocurrir y usualmente requiere un abordaje multidisciplinario para drenaje percutáneo o quirúrgico. La duración del tratamiento debe ser de al menos 2 semanas y extenderse hasta el drenaje adecuado del absceso y la resolución clínica de la infección. (Chacón-Mora et al., 2017; Elisa Vidal et al., 2015)

Cuadro 3. Tratamiento empírico para infecciones del tracto urinario en el paciente trasplantado renal.(Elisa Vidal et al., 2015)

PRESENTACIÓN CLÍNICA	AUSENCIA DE FACTORES DE RIESGO PARA ORGANISMOS MDR	PRESENCIA DE FACTORES DE RIESGO PARA ORGANISMOS MDR
CISTITIS	Fosfomicina o amoxicilina-clavulanato o cefalosporina de tercera generación oral Alternativa: TMP-SMX o ciprofloxacina	Fosfomicina Si se sospecha recurrencia, considere infección potencial por MDR Alternativa: ertapenem
PNA NO COMPLICADA	Ceftriaxona Alternativa: amoxicilina-clavulanato o aztreonam (si alérgico a betaláctamicos)	Ertapenem o piperacilina-tazobactam Alternativas: aztreonam+vancomicina (si alérgico a betalactámicos)
SEPSIS SEVERA/SHOCK SÉPTICO	Meropenem ± vancomicina (si hay factores de riesgo para infección por enterococo) ± amikacina (si factores de riesgo para <i>P. aeruginosa</i>) Alternativa: aztreonam + vancomicina ± amikacina (si factores de riesgo para <i>P. aeruginosa</i>)	Meropenem + vancomicina/linezolid)si factores de riesgo para enterococos) Si la infección es potencialmente XDR considere consultar a expertos. Alternativas: aztreonam/colistina+vancomicina/linezolid (si factores de riesgo para enterococo) ± amikacina (si factor de riesgo para <i>P. aeruginosa</i>)

TMP/SMX: Trimetoprim-Sulfametoxazol

Medidas para prevenir la bacteriuria asintomática e infección del tracto urinario en paciente trasplantado renal: Profilaxis

Existen pocos estudios relacionados con el uso de tratamiento profiláctico en ITU recurrente luego de trasplante renal. Si bien la remoción de catéteres tan temprano como 36-48h pos trasplante se mostró favorable, se debe estudiar el vaciamiento vesical del paciente en ITU recurrente, pues se debe buscar el vaciamiento vesical completo inclusive con cateterización intermitente limpia.(Giessing, 2012)

Además, el uso prolongado de trimetoprima-sulfametoxazol (TMP 160mg y SMX 800mg) por 6 meses, especialmente en pacientes en alto riesgo con reflujo urinario, retrasplante, y desórdenes de vaciamiento, está recomendado. El uso de TMP-SMX conlleva a una disminución de la bacteriuria asintomática (60%) y de bacteriemia (87%) en receptores de trasplante, pero no se ha demostrado un efecto en la sobrevida del injerto o el paciente.(Giessing, 2012)

Las guías KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) solo recomiendan profilaxis para prevención de cistitis luego de trasplante renal con 6 a 12 meses de tratamiento con TMP-SMX. No se recomienda el uso de cirpofloxacina debido al riesgo de infección *Pneumocystis*.(Bromberg et al., 2009)

Complicaciones las infecciones del tracto urinario en paciente trasplantado renal

Actualmente el impacto de las infecciones del tracto urinario en la sobrevida del injerto no se ha definido adecuadamente; algunos autores sugieren que las ITU no empeoran el pronóstico, excepto las PNA que ocurren en los primeros 3 meses luego del trasplante cuando pueden ser consideradas un factor de riesgo para pérdida del injerto. Ellos asumen que las ITU no están relacionadas con episodios de rechazo agudo y que la ITU es un resultado del un exceso de inmunosupresión.(Castañeda et al., 2013; Yacoub & Akl, 2011)

Por más de 20 años, Muller *et al* han descrito las ITUs como factores de riesgo para rechazo crónico del injerto. Se considera que las cicatrices intersticiales y la reactivación

de las vías inmunológicas son factores que pueden aumentar el riesgo de rechazo agudo. Otros autores afirman que la incidencia de rechazo agudo posterior a episodios de PNA se ha subestimado. (Castañeda et al., 2013; Yacoub & Akl, 2011)

Se ha descrito que las ITU recurrentes y la PNA son un factor de riesgo asociado con el deterioro de la función del injerto. Abbott *et al* sugieren que las ITU tardías son un factor de riesgo independiente y significativo para pérdida del injerto subsecuente y muerte del receptor.(Castañeda et al., 2013; Yacoub & Akl, 2011)

METODOLOGÍA

El diseño del estudio fue observacional, descriptivo, de tipo retrospectivo cuya población es todos aquellos pacientes en quienes se realizó un trasplante renal en el Hospital San Juan de Dios, de enero de 2014 a diciembre de 2017.

El diseño del estudio implicó que se incluyera la totalidad de esta población y se realizó una comparación interna entre los sujetos en quienes se presentó una infección del tracto urinario en el primer mes post-trasplante renal y aquellos en quienes no se documentó dicha entidad.

Se definieron como criterios de inclusión las siguientes condiciones:

1. Pacientes en quienes se realizó un trasplante renal en Hospital San Juan de Dios, en el período definido por el estudio; y se encontraban en el período del primer mes posterior a dicha intervención
2. Deben cumplir los criterios establecidos para para el diagnóstico de episodios de infección del tracto urinario, de acuerdo con lo establecido por la IDSA:
 - Infección del tracto urinario:
 - Presencia de síntomas como: disuria, frecuencia urinaria/urgencia y dolor suprapúbico. El dolor y la sensibilidad sobre el aloinjerto renal o la región costovertebral pueden indicar una afectación del tracto urinario superior. Algunos pacientes pueden presentar principalmente fiebre, malestar general o un síndrome de séptico inespecífico sin síntomas localizados en el tracto urinario. Asociado lo anterior a la presencia de ≥ 10 leucocitos en un examen general de orina y un conteo bacteriano $\geq 10^3$ UFC/mL en el caso de las infecciones bajas y $\geq 10^4$ UFC/mL en el caso de la pielonefritis.
 - En pacientes con cateterización uretral permanente, suprapúbica permanente o intermitente se define por la presencia de síntomas o signos compatibles con infección urinaria sin otra fuente identificada, junto con 10^3 UFC/ml de ≥ 1 especies bacterianas en una muestra de orina de un catéter o en un espécimen de orina con técnica de chorro medio de un

paciente cuyo catéter uretral, suprapúbico o de condón ha sido removido dentro de las 48 horas previas.

Las siguientes condiciones se consideraron criterios de exclusión:

- Pacientes en quienes se planteó el diagnóstico clínico infección del tracto urinario, pero en quienes no se logró obtener algún aislamiento microbiológico a través de los urocultivos.
- Pacientes en quienes la positividad del urocultivo está dada por lo que se considera como un contaminante.
- Imposibilidad para acceder al expediente clínico del paciente.

Las variables en estudio se pueden agrupar en aquellas que eran propias del paciente y aquellas que se relacionaban directamente con el episodio de infección del tracto urinario.

Variables relacionadas con el paciente

- Características demográficas: sexo, edad.
- Comorbilidades del paciente: Motivo del trasplante renal (patología de fondo que llevó al desarrollo de la Enfermedad Renal Crónica).
- Tipo de trasplante: Cadavérico o donante vivo.
- Factores de riesgo para el desarrollo de infección del tracto urinario: Edad, sexo, tipo de inmunosupresión (uso de antimetabolitos), inducción con globulina anti-timocítica, tiempo de cateterización vesical (mayor o menor a 4 días), ausencia de profilaxis antibiótica con TMP-SMX.

Variables directamente relacionadas con el episodio de infección del tracto urinario

- Identificación definitiva del género y la especie del agente.
- Condición de sensible, intermedio o resistente a diferentes antibióticos reportados en la prueba de sensibilidad antibiótica del urocultivo.

El análisis inicial de la información consistió en la revisión de expedientes clínicos de los pacientes con la consecuente obtención de la información mediante la aplicación de la hoja de recolección de datos para la tabulación posterior.

Se efectuó una descripción de las variables utilizando estadística descriptiva, medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas, así como distribuciones de frecuencia absolutas y relativas para las variables cualitativas.

Se evaluó la asociación entre cada uno de los factores de riesgo identificados y la presencia de infección del tracto urinario. Dicho análisis se realizó mediante la implementación de la prueba de *Chi cuadrado*. Se utilizó un nivel de significancia del 5%. Además, para evaluar la magnitud de la asociación entre los factores de riesgo y la incidencia de bacteriemia, se utilizó el Odds Ratio (OR), por tratarse de un estudio descriptivo de tipo transversal. Para las variables cuantitativas se implementó la prueba del T de Student para determinar significancia estadística. El análisis estadístico se realizó mediante la utilización del programa OpenEpi Versión 3.01.

Se calculó además el porcentaje de aislamientos correspondiente a cada uno de los microorganismos de acuerdo con los géneros y especies identificados. Se determinó el porcentaje de cepas sensibles y resistentes a los antibióticos reportados en el perfil de sensibilidad antibiótica de cada urocultivo.

RESULTADOS

Se realizó una revisión exhaustiva de los expedientes clínicos, con base en la lista de pacientes trasplantados renales documentada en la base de datos de la jefatura del servicio de Nefrología del Hospital San Juan de Dios.

De una totalidad de 109 casos trasplantados en el periodo establecido, se excluyeron 21 casos debido a que fue imposible la obtención del expediente clínico para su revisión o la información contenida en el expediente era incompleta. Dentro de esos 21 casos excluidos se encuentran 9 pacientes que fallecieron y no fue posible por motivos administrativos la revisión de dichos expedientes. Dado lo anterior, se revisaron un total de 88 expedientes de pacientes trasplantados en el periodo establecido en el protocolo de investigación.

Tabla 1. Características de los pacientes trasplantados renales en el Hospital San Juan de Dios de enero 2014 a diciembre 2017

	General	Pacientes con ITU	Pacientes sin ITU
Edad (años)			
Promedio	44,9	45,4	44,7
Mediana	47	49	47
Desviación estándar	14,6	17,6	14,0
Mínima	16	16	16
Percentil 25	34,75	32	35
Percentil 50	47	49	47
Percentil 75	55	58,5	54
Máxima	71	70	71
Sexo			
Femenino	28 (31,8%)	9 (60,0%)	19 (26,0%)
Masculino	60 (68,2%)	6 (40,0%)	54 (74,0%)
Número de trasplantes realizados por año incluidos en el estudio			
2014	24		
2015	29		
2016	22		
2017	13		
Tipo de Donante			
Cadavérico	56		
Vivo relacionado	22		
Vivo no relacionado	10		

Fuente: Archivo Clínico Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense de Seguro Social

De los 88 pacientes incluidos en el estudio 60, son de sexo masculino (68,2%) y 28 son del sexo femenino (31,8%). El promedio general de edad fue 44,9 años y una mediana de 47 años. La desviación estándar fue de 14,5 años. El rango de edad de los pacientes iba desde 16 y hasta 71 años de edad.

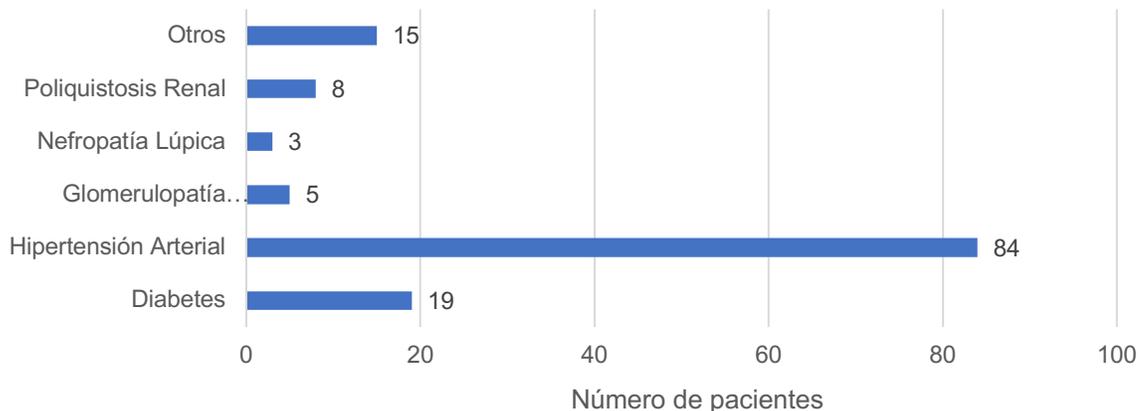
En la **Tabla 1**, se muestra además la distribución según sexo y edad tanto en el caso de los pacientes en quienes se documentó la infección del tracto urinario, como en el caso de aquellos en quienes no se realizó dicho diagnóstico.

De los 15 pacientes en quienes se diagnosticó una infección del tracto urinario, 9 (60%) eran pacientes de sexo femenino. Mientras que el caso de los pacientes sin infección del tracto urinario, la mayor parte eran del sexo masculino (n=54; 74,0%).

En cuanto a frecuencia de realización de trasplantes renales en el Hospital San Juan de Dios; durante el 2014 se realizaron 33 trasplantes, para el 2015 fueron 38; en el 2016 se realizaron 24 trasplantes, y durante el 2017 se realizaron 14 trasplantes renales. En la **Tabla 1** puede observarse el número de trasplantes realizados que fueron incluidos en el estudio de acuerdo al año.

De los pacientes participantes en el estudio 56 (63,3%) fueron trasplantados de fuente cadavérica; mientras 32 (36,7%) de donante vivo. Dentro de los trasplantados con donante vivo, 22 (68,7%) eran donantes vivos relacionados y 10 eran provenientes de donantes vivos no relacionados (31, 3%).

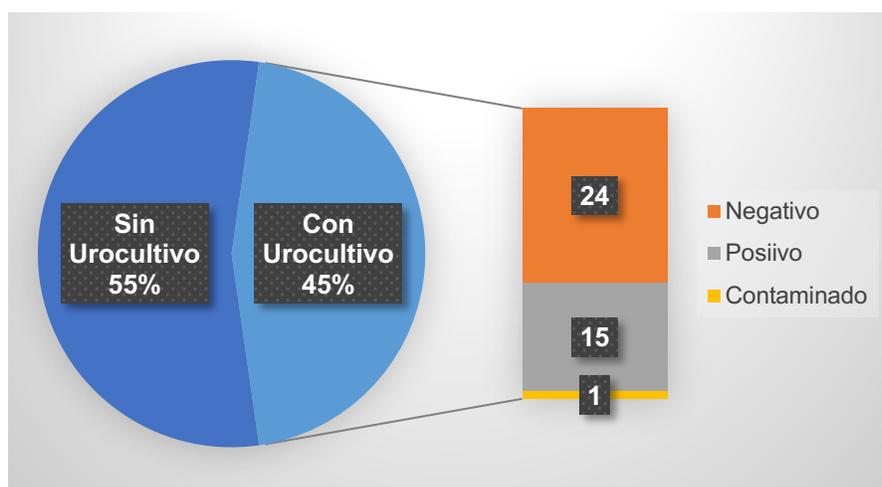
Figura 1. Condición desencadenante en la enfermedad renal crónica de los pacientes trasplantados renales en el Hospital San Juan de Dios de enero 2014 a diciembre 2017



Fuente: Archivo Clínico Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense de Seguro Social

La comorbilidad de enfermedad renal crónica más frecuente dentro de los pacientes estudiados fue la hipertensión arterial (n=84, 95,4%), seguida de diabetes (n=19, 21,6%). De los pacientes estudiados, 8 (9,1%) presentaron enfermedad renal poliquística, 5 (5,7%) tenían diagnóstico de una glomerulopatía primaria y 3 (3,4%) eran portadores de nefropatía lúpica.

Figura 2. Distribución de los pacientes de acuerdo con la realización del urocultivo y el resultado del mismo, en los pacientes trasplantados renales durante el primer mes posterior al trasplante, en el Hospital San Juan de Dios, de enero 2014 a diciembre 2017.



Fuente: Archivo Clínico Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense de Seguro Social

De los 88 sujetos incluidos en el estudio, a 40 (45,4%) se les solicitó urocultivo por sospecha clínica de ITU durante el primer mes posterior al trasplante renal. De esos 40 urocultivos tomados: 24 (60%) se reportaron como negativos, 15 (37,5%) se reportaron positivos con más de 10^5 UFC y 1 se reportó como contaminado.

Para calcular la incidencia de infección del tracto urinario y estudiar las variables incluidas en el estudio únicamente se contemplaron los casos con urocultivos positivos para cumplir con los criterios de la IDSA de infección del tracto urinario.

Tal y como se muestra en la **Figura 3**, la incidencia general de infección del tracto urinario (para todo el período de estudio contemplado) durante el primer mes posterior a trasplante renal fue de 17,24% (n=15). Para el año 2014, la incidencia de dicha enfermedad en la población estudiada fue de 16,7% (n=4), durante el año 2015 fue de 13,8% (n=4), durante el 2016 fue de 13,6%(n=3).No obstante, durante el año 2017 la incidencia de infección del tracto urinario fue de 30,8%(n=4), por tanto fue el año de mayor incidencia; sin embargo, al compararlo con la incidencia general, la diferencia no resultó estadísticamente significativa (Odds Ratio [OR]= 1.64, [IC= 0.3965 - 5.919]).

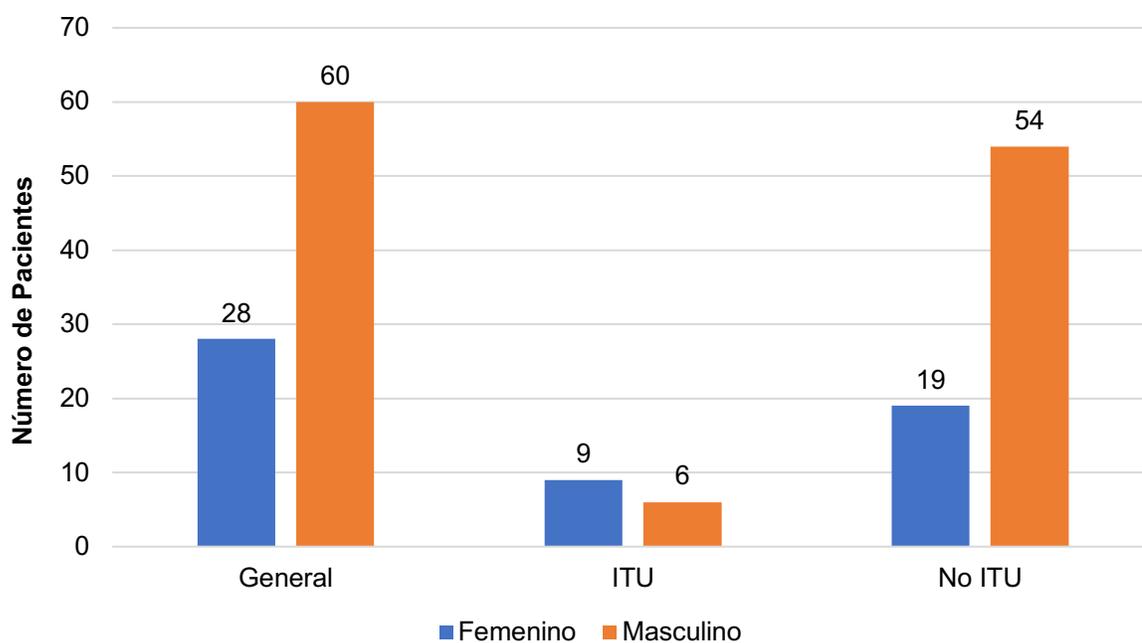
Si bien fueron excluidos del estudio, se logró recabar que, de los 9 pacientes fallecidos, 2 presentaron urocultivos positivos lo cual implica que un 22,2% de estos pacientes presentaron una ITU en el primer mes posterior al trasplante.

Figura 3. Incidencia general y anual de infección del tracto urinario en pacientes trasplantados renales durante el primer mes posterior al trasplante, en el Hospital San Juan de Dios de enero 2014 a diciembre 2017.



Fuente: Archivo Clínico Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense de Seguro Social

Figura 4. Distribución de frecuencia de infección del tracto urinario en el primer mes post-trasplante renal en pacientes trasplantados renales en el Hospital San Juan de Dios de febrero 2014 a diciembre 2017



Fuente: Archivo Clínico Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense de Seguro Social

En cuanto a los factores de riesgo asociados a la ITU, los mismos se resumen en la **Tabla 2.**

Aunque la mayoría de los pacientes trasplantados incluidos en esta población eran de sexo masculino; de los 15 casos de infección del tracto urinario, 9 pacientes fueron mujeres (60%) y 6 fueron hombres (40%); a partir de lo cual la asociación entre el sexo femenino y el diagnóstico de ITU resultó estadísticamente significativa, con un OR de 4.182 [IC= 1.302 a 14.21], $p= 0.01614$. Lo anterior se logró demostrar a pesar de que el número de pacientes que desarrollaron una ITU fue limitado.

En cuanto a las otras características demográficas, no existió una diferencia significativa en las edades del grupo de pacientes que presentaron infección del tracto urinario y aquellos en quienes no se realizó dicho diagnóstico.

Sobre las enfermedades causantes de enfermedad renal crónica, no se encontró asociación significativa entre el desarrollo de infección del tracto urinario en el primer mes post-trasplante y el diagnóstico de diabetes mellitus (OR=0.8918, [IC= 0.182 - 3.40], $p= 0.9067$); tampoco fue así en el caso del diagnóstico de hipertensión arterial (OR= 0.604, [IC= 0.059-16.88], $p= 0.6664$).

Se documentó una tendencia a la asociación entre tener antecedente glomerulopatía primaria (OR=1.229, [IC= 0.046-10.66], $p= 0.8164$) y poliquistosis renal (OR= 1.706, [IC= 0.216-9.11], $p= 0.5432$), sin embargo estas no fueron estadísticamente significativas.

Dentro de los otros factores de riesgo descritos por la literatura para ITU en paciente trasplantado renal; se contemplan los elementos incluidos en la **Figura 7**.

El uso de antimetabolitos y el uso de timoglobulina como terapia inmunosupresora, mostró una tendencia a la asociación con la enfermedad; sin embargo, esta no fue estadísticamente significativa. Lo anterior no sucedió con la ausencia de profilaxis con TMP-SMX como factor de riesgo clásicamente descrito; dado que no se mostró asociación estadística con la ITU.

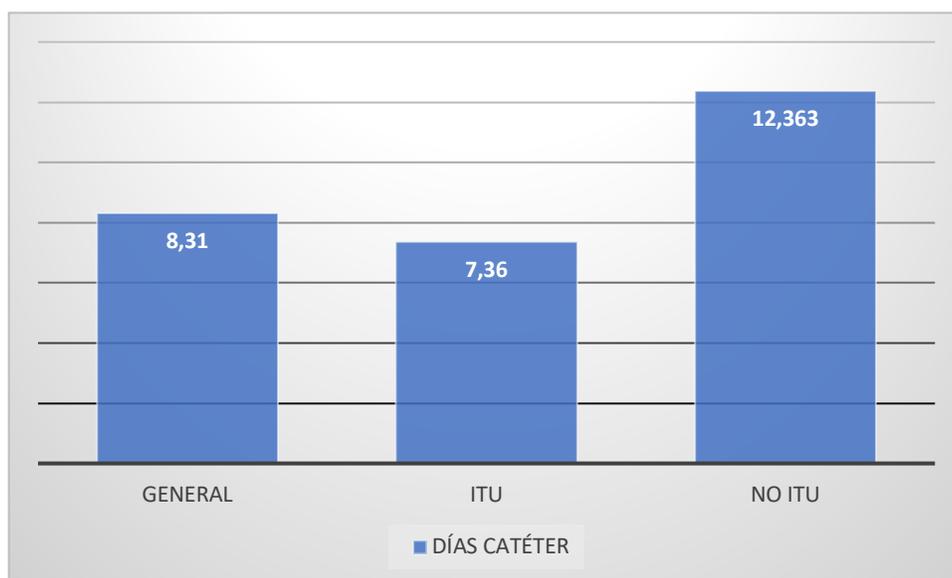
Al analizar los datos obtenidos para los pacientes que sí utilizaron profilaxis con TMP-SMX; se observó una tendencia a incrementar el riesgo de ITU en los pacientes

trasplantados; pero sin que esta llegara a tener significancia estadística (OR= 2.535, [IC= 0.7913, 8.955], $p= 0.120$).

El tiempo de cateterización vesical no se incluyó dentro de las variables en estudio inicialmente, pues no fue posible conocer la información en todos los casos estudiados. se realizó un análisis de un subgrupo de la población. Se incluyeron 58 pacientes de los cuales 11 desarrollaron una itu en el periodo establecido.

La **figura 5** muestra el promedio de duración de la cateterización vesical en días.

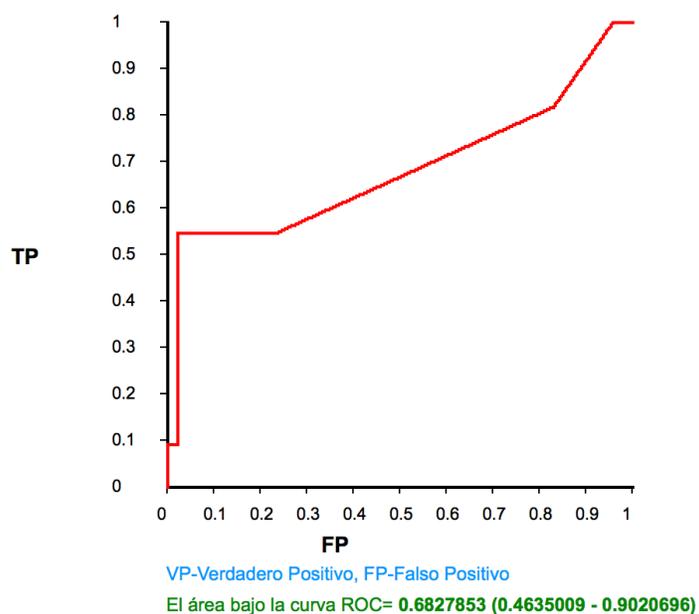
Figura 5. Duración promedio cateterización vesical en pacientes trasplantados renales en el Hospital San Juan de Dios de enero 2014 a diciembre 2017 en el primer mes post trasplante.



Fuente: Archivo Clínico Hospital San Juan de Dios

Mediante la implementación del programa OpenEpi se realizó un análisis del área bajo la curva ROC, estableciéndose que existe una asociación entre la duración de la cateterización vesical y el desarrollo de la entidad en estudio.

Figura 6. Relación de sensibilidad y especificidad del número de días de cateterización vesical para predecir el riesgo de infección del tracto urinario en pacientes trasplantados renales en el Hospital San Juan de Dios de enero 2014 a diciembre 2017 en el primer mes post trasplante.

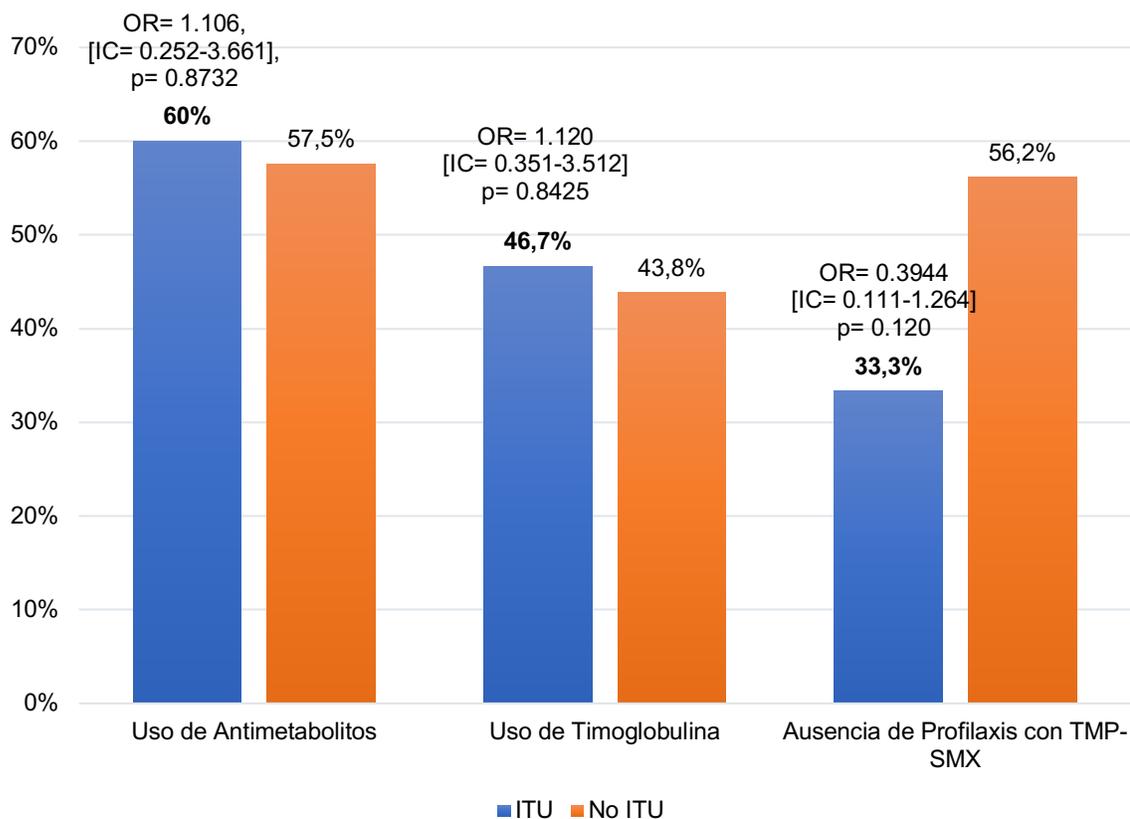


Fuente. Archivo Clínico Hospital San Juan de Dios.

Resultados de curva ROC obtenido a partir OpenEpi, versión 3.

Se estableció que en la subpoblación incluida la duración de la cateterización vesical con una duración mayor a 10 días aumentó el riesgo de manera significativa. Para una sensibilidad de 54.55% (IC 28.01-78.73), una especificidad de 97.87% (IC 88.89-99.62) y un Valor Predictivo Positivo de 85.71% (IC48.69-97.43) y un Valor Predictivo Negativo de 90.2% (IC 79.02-95.74).

Figura 7. Prevalencia de los principales factores de riesgo para infección del tracto urinario en los pacientes trasplantados renales en el Hospital San Juan de Dios, de enero de 2014 a diciembre de 2017.



TMP/SMX: Trimetoprim-Sulfametoxazo

Fuente: Archivo Clínico Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense de Seguro Social

Tabla 2. Riesgo de infección del tracto urinario en el primer mes post-trasplante asociado a las diferentes condiciones médicas o factores de riesgo previamente definidos en los pacientes trasplantados renales, de enero 2014 a diciembre 2017, en el Hospital San Juan de Dios

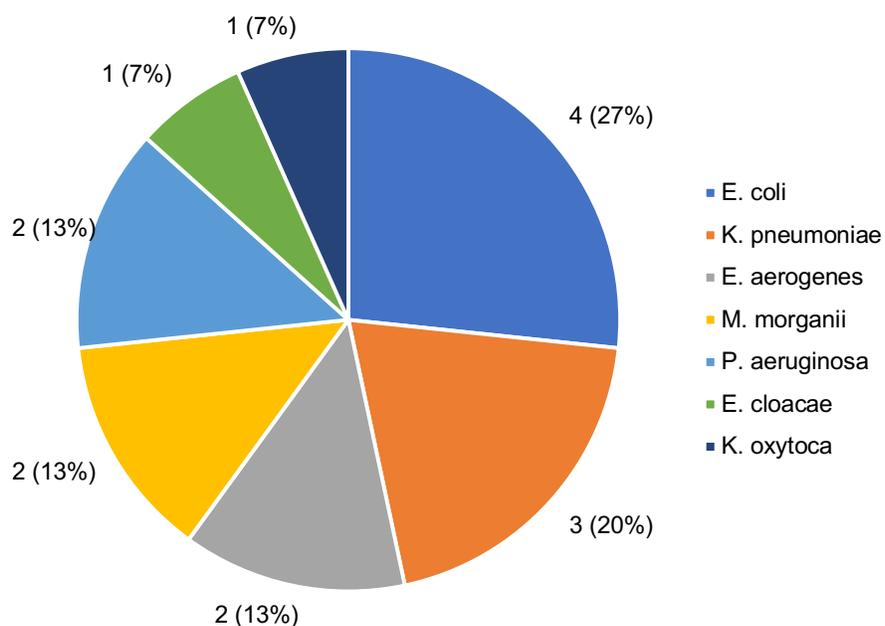
Factor de riesgo	n	%	OR	IC (95%)	p
Sexo Femenino	9	60,0%	4,182	1.302- 14.21	0.0161
Edad mayor a 65 años	1	6,7%	0,676	0,027-4,88	0,798
Diabetes Mellitus	3	20,0%	0.891	0.182 - 3.40	0.9067
Hipertensión Arterial	14	93,3%	0.604	0.059-16.88	0.6664
Glomerulopatía Primaria	1	6,7%	1.229	0.046-10.66	0.8164
Poliquistosis Renal	2	13,3%	1.706	0.216-9.11	0.5432
Donante Cadavérico	10	66,7%	1,172	0.236-4.156	0.8098
Uso de antimetabolitos	9	60,0%	1.106	0.252-3.661	0.8732
Uso de timoglobulina	7	46,7%	1.120	0.351-3.512	0.8425
Ausencia de profilaxis con TMP-SMX	5	33,3%	0.3944	0.111-1.264	0.120

TMP/SMX: Trimetoprim-Sulfametoxazol

Fuente: Archivo Clínico Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense de Seguro Social

En cuanto a los aislamientos microbiológicos documentados, 15 (100%) correspondieron a bacilos Gram negativos. La distribución de acuerdo con la especie aislada se muestra en la **Figura 8**.

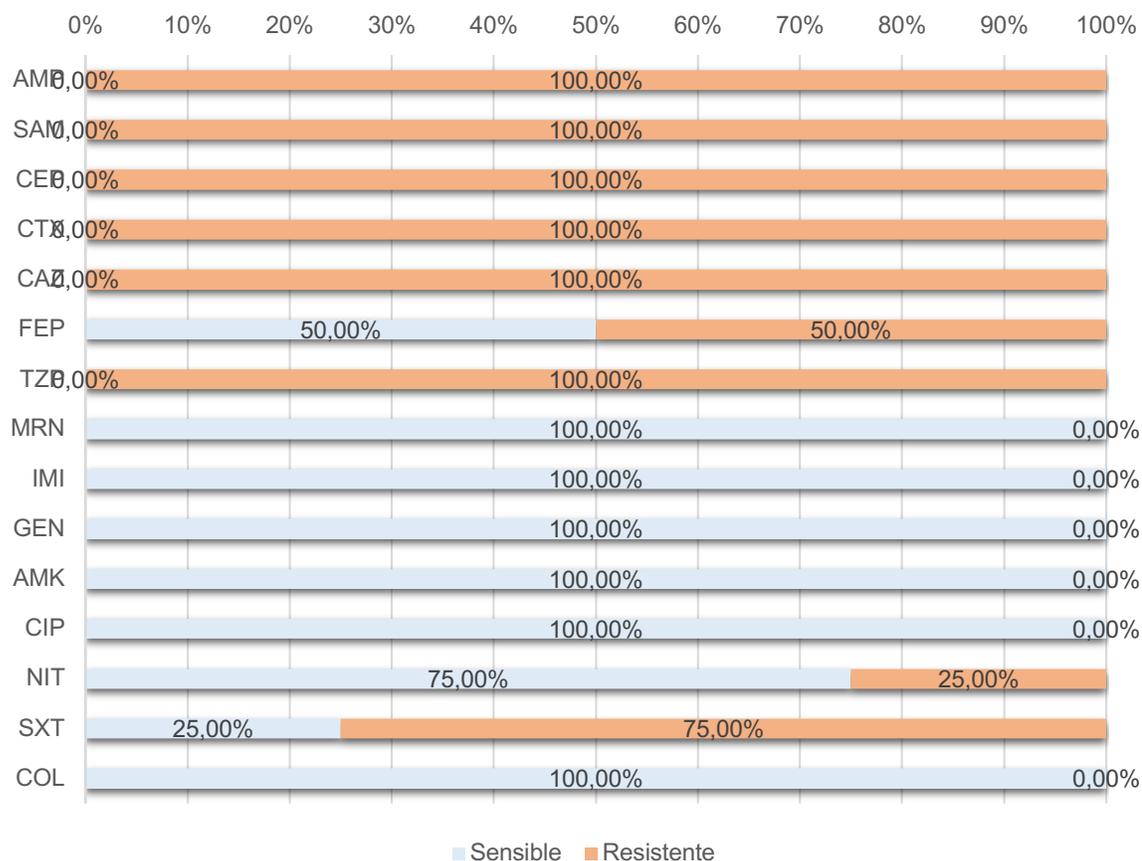
Figura 8. Distribución de los aislamientos bacteriológicos según género y especie en los urocultivos recolectados en los pacientes trasplantados renales en el primer mes post-trasplante renal, de enero 2014 a diciembre de 2017, en el Hospital San Juan de Dios



Fuente: Archivo Clínico Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense de Seguro Social

El aislamiento más frecuente fue Escherichia coli, cuyo perfil de sensibilidad se describe en la **Figura 9**.

Figura 9. Perfil de sensibilidad a antibióticos documentado en los urocultivos positivos por *Escherichia coli* de pacientes trasplantados renales con infección del tracto urinario en el primer mes post-trasplante, de enero 2014 a diciembre 2017, en el Hospital San Juan de Dios.



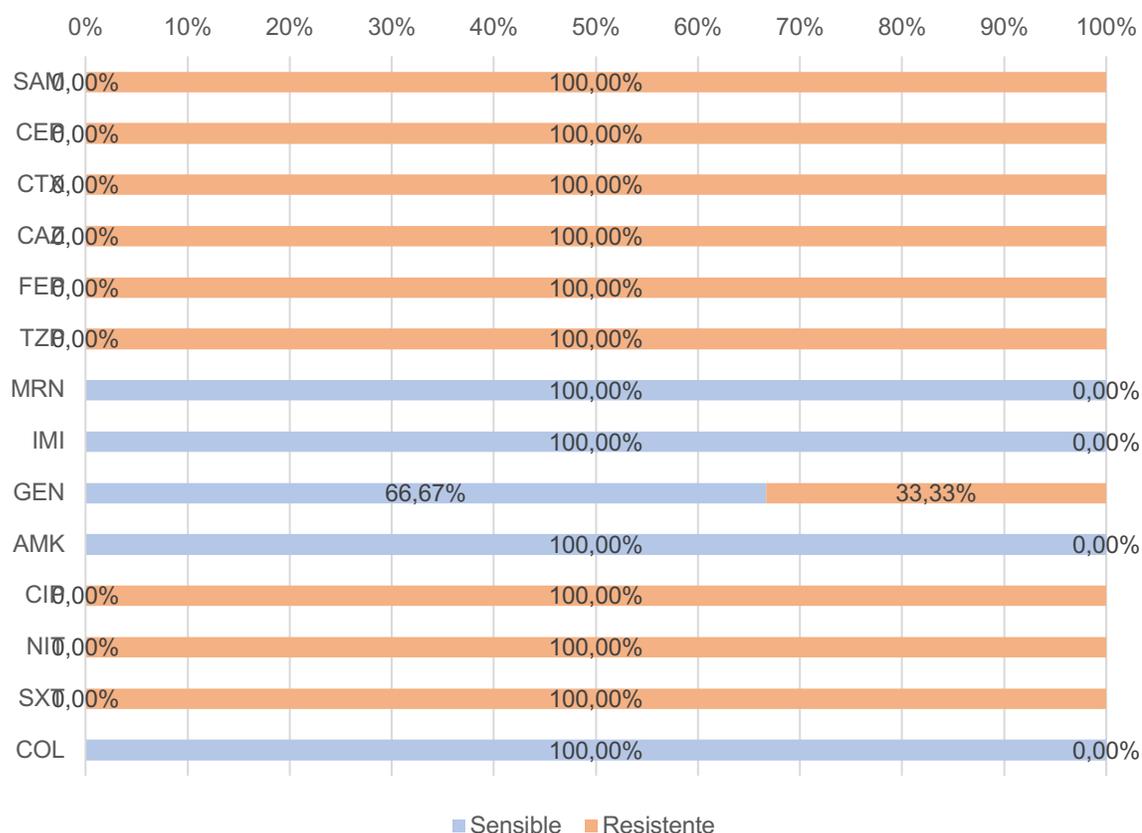
AMP: Ampicilina – SAM: Ampicilina-Sulbactam – CTX: Cefotaxima – CAZ: Ceftazidima – FEP: Cefepima – TZP: Piperacilina-Tazobactam – IMP: Imipenem – MEM: Meropenem – GEN: Gentamicina – AMK: Amikacina – CIP: Ciprofloxacina – COL: Colistina.

* El 100% de los aislamientos resultaron resistentes a cefalosporinas de tercera generación y a otros β -lactámicos no carbapenémicos. 75% de los aislamientos fueron resistentes al TMP-SMX. Mientras que 25% mostraron resistencia a nitrofurantoina, y el 100% fueron sensibles a la ciprofloxacina

Fuente: Archivo Clínico Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense de Seguro Social

El aislamiento por *Klebsiella pneumoniae* fue el segundo más frecuente en los urocultivos positivos documentados para la población en estudio. En la **Figura 9** se muestra el perfil de sensibilidad demostrado para los diferentes antibióticos.

Figura 10. Perfil de sensibilidad a antibióticos documentado en los urocultivos positivos por *Klebsiella pneumoniae* de pacientes trasplantados renales con infección del tracto urinario en el primer mes post-trasplante, de enero 2014 a diciembre 2017, en el Hospital San Juan de Dios.



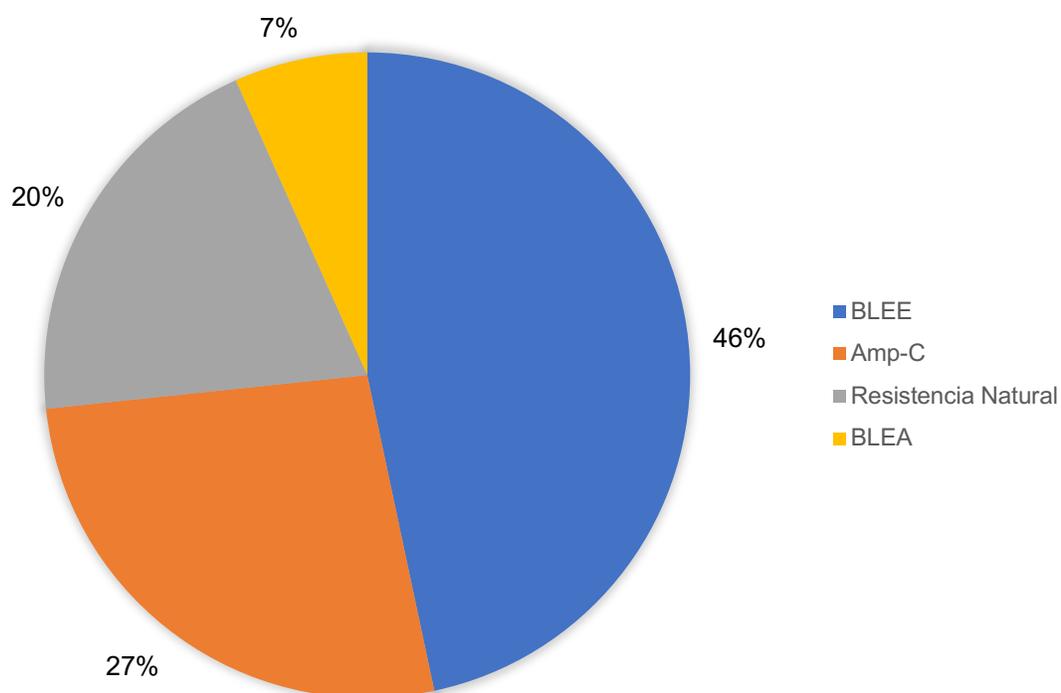
AMP: Ampicilina – SAM: Ampicilina-Sulbactam – CTX: Cefotaxima – CAZ: Ceftazidima – FEP: Cefepima – TZP: Piperacilina-Tazobactam – IMP: Imipenem – MEM: Meropenem – GEN: Gentamicina – AMK: Amikacina – CIP: Ciprofloxacina – COL: Colistina.

* El 100% de los aislamientos resultó resistente a β -lactámicos no carbapenémicos. 33% demostró resistencia a gentamicina. 100% de los aislamientos demostraron resistencia a nitrofurantoina, ciprofloxacina y TMP-SMX.

Fuente: Archivo Clínico, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense de Seguro Social.

En la **Figura 11**, se muestra la interpretación fenotípica de los mecanismos de resistencia ante los β -lactámicos, los cuales fueron observados en los diferentes aislamientos bacteriológicos obtenidos.

Figura 11. Interpretación fenotípica de resistencia a β lactámicos expresada por los aislamientos de los urocultivos de pacientes trasplantados renales con infección del tracto urinario en el primer mes post-trasplante, de enero 2014 a diciembre 2017, en el Hospital San Juan de Dios.



BLEE: β -lactamasa de espectro extendido del grupo A – Amp C: β -lactamasa del grupo C – BLEA: β -lactmasa de espectro ampliado del grupo A.

Fuente: Archivo Clínico Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense de Seguro Social.

Debe recordarse que las β -lactamasas tipo BLEA hidrolizan penicilinas y cefalosporinas de primera generación; mientras que las BLEE tienen la capacidad de hidrolizar cefalosporinas de tercera e incluso cuarta generación. En el caso de las Amp-C, estas no

tienen actividad importante sobre las cefalosporinas de cuarta generación, ni se inhiben ante la presencia de fármacos como el ácido clavulánico.

La **Tabla 3** muestra el perfil de sensibilidad a antibióticos de los demás gérmenes aislados. En términos generales se documentó un perfil de resistencia similar a lo expresado por *E. coli* y *K. pneumoniae*; en cuanto a la sensibilidad a aminopenicilinas, β -lactámicos asociados a inhibidor de β -lactamasa, y cefalosporinas de primera y tercera generación.

Las *Pseudomonas aeruginosa* aisladas resultaron sensibles a ceftazidima y aminoglicósidos en todos los casos. Además, no se reportó resistencia a carbapenémicos ni Colistina en ninguno de los aislamientos.

Tabla 3. Perfil de sensibilidad antibiótica de los diferentes géneros y especies aislados en urocultivos de pacientes trasplantados renales con infección del tracto urinario en el primer mes post-trasplante, de enero 2014 a diciembre 2017, en el Hospital San Juan de Dios.

	<i>E.coli</i> n= 4	<i>K. pneu- moniae</i> n= 3	<i>E. aere- genes</i> n=2	<i>M. morganii</i> n=2	<i>P. aere- ginosa</i> n= 2	<i>E. cloa- cae</i> n=1	<i>K. oxytoca</i> n= 1
Ampicilina							
Sensible	0%		0%				0%
Resistente	100%		100%				100%
Ampicilina-Sulbactam							
Sensible	0%	0%	0%				0%
Resistente	100%	100%	100%				100%
Cefalotina							
Sensible	0%	0%	0%	0%			0%
Resistente	100%	100%	100%	100%			100%
Cefotaxima							
Sensible	33,33%	0%	50%	0%		0%	0%
Resistente	66,7%	100%	50%	100%		100%	100%
Ceftazidima							
Sensible	33,33%	0%	50%	0%	100%	0%	0%
Resistente	66,7%	100%	50%	100%	0%	100%	100%

Cefepima							
Sensible	33,33%	0%	0%	100%	100%	100%	0%
Resistente	66,7%	100%	100%	0%	0%	0%	100%
Piperacilina-Tazobactam							
Sensible	33,33%	0%	50%	0%	100%	0%	0%
Resistente	66,7%	100%	50%	100%	0%	100%	100%
Imipenem-Cilastatina							
Sensible	100%	100%	0%	100%	100%	100%	100%
Resistente	0%	0%	100%	0%	0%	0%	0%
Meropenem							
Sensible	100%	100%	0%	100%	100%	100%	100%
Resistente	0%	0%	100%	0%	0%	0%	0%
Gentamicina							
Sensible	100%	33,3%	50%	0%	100%	0%	0%
Resistente	0%	66,7%	50%	100%	0%	100%	100%
Amikacina							
Sensible	100%	100%	100%	100%	50%	100%	100%
Resistente	0%	0%	0%	0%	50%	0%	0%
Ciprofloxacina							
Sensible	100%	0%	100%	100%	50%	100%	100%
Resistente	0%	100%	0%	0%	50%	0%	0%
Nitrofurantoina							
Sensible	75%	0%	50%	0%		0%	0%
Resistente	25%	100%	50%	100%		100%	100%
Trimetoprima - Sulfametoxazol							
Sensible	75%	0%	100%	100%		100%	100%
Resistente	25%	100%	0%	0%		0%	0%
Colistina							
Sensible	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Resistente	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%

Fuente: Archivo Clínico, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense de Seguro Social

DISCUSIÓN

Características Generales de la Población en Estudio.

En el periodo establecido para el presente estudio se realizaron 109 trasplantes renales, llamó la atención la cantidad decreciente de los mismos; pues para el 2017se contabilizaron menos de la mitad de trasplantes que se realizaron en este centro hospitalario en el 2014. Esta disminución impresionante fue condicionada por características administrativas propias del Servicio de Nefrología del Hospital San Juan de Dios, y de la dirección del Hospital; y no estaba relacionada con las características clínicas o la epidemiología de la enfermedad en la población adscrita este hospital.

La mayoría de los pacientes trasplantados fueron hombres (68,2%) lo cual se correlaciona con la epidemiología mundial, pues si bien el riesgo de padecer enfermedad renal crónica estadio 3 es mayor en mujeres, el riesgo de enfermedad renal crónica terminal y necesidad de terapia de sustitución renal es mayor en hombres. (Sood et al., 2015)

La edad de los trasplantados para el periodo en estudio fue en promedio de 45 años con una edad mínima de 16 años y una máxima de 71 años. La incidencia de enfermedad renal crónica terminal por año en Estados Unidos entre niños y adultos de edades entre 20 a 44 años se ha mantenido estable en las últimas 2 décadas. En contraste, para pacientes de 45 años o mayores, la incidencia de ERC terminal se ha elevado por muchos años, con aumentos dramáticos entre la población de 65 años o más (United States Renal Data System, 2012). Dado lo anterior, la edad promedio de los pacientes trasplantados en el Hospital San Juan de Dios permite inferir que la epidemiología es similar.

El 63,3% de los pacientes fue trasplantado de fuente cadavérica, lo que muestra un comportamiento similar al de países industrializados, en donde apenas un 25% de los trasplantes renales cuentan con donantes vivos.

En cuanto a los trasplantes con donantes vivos, el 68% se trató de vivos relacionados, un comportamiento similar al descrito en la literatura médica mundial. (Morris, Peter Knechtle, 2013)

En lo concerniente a la enfermedad causante de la falla renal crónica; la hipertensión arterial fue la comorbilidad más frecuente (95%). Es importante mencionar que, si bien la hipertensión arterial es una causa fisiopatológica de enfermedad renal crónica, esta también puede ser consecuencia de la misma (Morris, Peter Knechtle, 2013). Dado que en los expedientes revisados para el presente estudio no se especificó si el diagnóstico de hipertensión fue realizado previo al diagnóstico de enfermedad renal crónica dado lo anterior no se puede concluir que esta fuera la principal causa de enfermedad renal crónica en la población estudiada, pero si la comorbilidad más prevalente.

En Estados Unidos, para el 2012; en orden de frecuencia, las principales causas de enfermedad renal crónica terminal fueron: nefropatía diabética, seguido por hipertensión, en tercer lugar, glomerulonefritis y cuarto lugar enfermedad renal poliquística (United States Renal Data System, 2012). De acuerdo con lo previamente mencionado para la hipertensión arterial, los hallazgos del actual estudio correlacionan con la epidemiología estadounidense.

Características clínicas de la infección del tracto urinario en pacientes trasplantados renales

Durante el primer mes post-trasplante, en 45% de los pacientes en el estudio se tuvo la sospecha clínica de infección del tracto urinario, la cual fue confirmada por un urocultivo positivo en 17% de los pacientes. En varios de los pacientes con sospecha clínica de ITU el cultivo fue tomado posterior al inicio de antibióticoterapia, lo que pudo afectar la sensibilidad del estudio (Esparza, Motoa, Robledo, & Villegas, 2015). La incidencia reportada en literatura médica de infección del tracto urinario en este periodo es de 12-34% y no difiere del hallazgo descrito en este trabajo. (Kaul & Chauhan, 2014)

Durante el 2017, la incidencia de infección del tracto urinario en esta población casi se duplicó con respecto a la incidencia general en los 4 años de duración del trabajo y con

respecto a los tres años previos. Si bien este aumento al hacer el análisis estadístico resulto no ser significativo, no deja de ser un hallazgo llamativo. Dado lo anterior, se realizó un análisis independiente del año 2017 que se discutirá posteriormente.

En cuanto a las características demográficas de la población, en el metanálisis de Wu *et al* de 2016, se encontró un riesgo 3.11 veces mayor de ITU en mujeres trasplantadas que en hombres (Wu et al., 2016).

Ser de sexo femenino y desarrollar una infección del tracto urinario fue la única asociación estadísticamente significativa encontrada en el presente estudio (OR de 4.182 [IC= 1.302 a 14.21], $p= 0.01614$); lo que se correlaciona con lo descrito en la literatura médica. La presencia de significancia estadística no fue demostrable en el caso de todos los otros factores de riesgo analizados; sin embargo, pese al número de pacientes analizados; se logró determinar que ser mujer fue un factor de riesgo independiente para el desarrollo de una ITU en los pacientes trasplantados de esta población.

A raíz de lo anterior, debe recordarse que existen factores propios del sexo femenino asociados con un incremento en la frecuencia de ITU; tanto en pacientes trasplantados como en las mujeres en general; por ejemplo: las características anatómicas del tracto urinario de la mujer; además, la presencia de variaciones en las condiciones locales (tracto genitourinario) de la flora bacteriana asociadas a cambios hormonales; esto sumado al riesgo atribuible a las relaciones coitales y su influencia en el desarrollo de ITU sobre todo en mujeres jóvenes (Minardi, d'Anzeo, Cantoro, Conti, & Muzzonigro, 2011).

Se ha descrito que ser mayor de 65 años es un factor de riesgo para infección del tracto urinario en pacientes trasplantados (Chuang, Peale Parikh, Chirag Langone, 2005). Al comparar los grupos de pacientes con diagnóstico de ITU y aquellos sin diagnóstico; el promedio de edad no varió. Además, la edad para el percentil 75 de la población general fue de 55 años o menos, y únicamente 8 pacientes de los 88 estudiados fueron adultos mayores de 65 años, lo que podría haber contribuido a que este hallazgo no se correlacionara con lo descrito en la literatura médica consultada.

Si bien los hallazgos no son consistentes en la literatura; existen publicaciones que indican que no existe relación entre el diagnóstico de diabetes y una mayor incidencia de ITU en el primer mes posterior al trasplante renal (Huei, Gan, & Shoskes, 2017); por lo que en el presente estudio no se encontró una asociación entre el diagnóstico de diabetes mellitus y la infección del tracto urinario. Cabe destacar, el desarrollo de diabetes post-trasplante no se evaluó durante este estudio.

Durante este estudio no se realizó una diferenciación entre los diferentes tipos de glomerulopatías primarias como causa de la enfermedad renal crónica. Se encontró una asociación, aunque no estadísticamente significativa entre el antecedente una glomerulopatía primaria y el desarrollo de ITU. En el estudio de *Fiorante et al* de 2011, el contar con antecedente de glomerulonefritis como enfermedad renal primaria se asoció con mayor riesgo de presentar pielonefritis posterior al trasplante renal. (Fiorante et al., 2011)

Las anomalías anatómicas y funcionales juegan un papel preponderante en las infecciones del tracto urinario posterior al trasplante renal. Estas también pueden desarrollarse a partir de los riñones nativos o de enfermedades genitourinarias subyacentes como enfermedad renal poliquística, vejiga neurogénica o prostatitis. (Alsharidi, Kumar, & Humar, 2017)

De los pacientes incluidos en el estudio, 8 tenían el antecedente de enfermedad renal poliquística y 2 de ellos presentaron una infección del tracto urinario. Sin embargo, al realizar el análisis estadístico, se observó una asociación que resultó no significativa, pues durante la recolección de datos no se especificó si estos pacientes fueron nefrectomizados previo al trasplante, lo que podría haber influido en los resultados. Pese a lo anterior, eran pocos los pacientes con estas características que se encontraban incluidos en cualquiera de las dos subpoblaciones.

Los pacientes trasplantados renales de donante cadavérico demostraron una asociación no significativa con el desarrollo de infección del tracto urinario. Varios estudios sugieren que la incidencia de las ITUs es mayor posterior a un trasplante cadavérico, lo cual está relacionado con la necesidad de mayor inmunosupresión y mayor tiempo de espera en

otras terapias de sustitución renal en comparación con los trasplantes de donante vivo. (Huei et al., 2017)

En cuanto a la inmunosupresión farmacológica, como está descrito en la literatura consultada, el uso de antimetabolitos como micofenolato de mofetilo y azatioprina y de anticuerpos policlonales como la timoglobulina demostró una asociación (Fontserè et al., 2017); sin embargo, esta resultó no significativa en nuestra población objeto del presente análisis.

El año con mayor incidencia de infecciones del tracto urinario fue el año 2017, si bien durante este año se realizaron únicamente catorce trasplantes, cuatro de ellos desarrollaron infección del tracto urinario durante el primer mes. De esos cuatro pacientes: dos pacientes pertenecen al sexo femenino, uno tiene antecedente de enfermedad renal poliquística y todos recibieron timoglobulina como fármaco inmunosupresor.

El metaanálisis y revisión sistemática de Green et al de 2011, que incluía únicamente estudios aleatorizados y controlados, demostró que la profilaxis antibiótica con TMP-SMZ o ciprofloxacina en pacientes trasplantados renales disminuye el riesgo de bacteriuria y bacteriemia. Las dosis altas de TMP SMZ resultaron más efectivas que el uso de dosis bajas, y la ciprofloxacina mostró ser superior a TMP SMX. Sin embargo, la quinolona no tiene actividad profiláctica contra *Pneumocystis jirovecii*, *Nocardia* y *Listeria*. (Green, Rahamimov, Gafter, Leibovitch, & Paul, 2011; Huei et al., 2017)

El cohorte prospectivo español RESITRA, en contraste a lo anterior, no demostró que el uso de TMP SMZ sirviera para prevenir el desarrollo de infección del tracto urinario (E. Vidal et al., 2012). Al analizar los datos obtenidos en el presente estudio, no se demostró una asociación entre la ausencia de profilaxis con este antibiótico y el desarrollo de ITU.

Cabe destacar los pacientes que usaron profilaxis con TMP SMX presentaron una mayor frecuencia de infecciones del tracto urinario; si bien, esta asociación resultó no tener significancia estadística, esto podría explicarse porque los pacientes a quienes se les indicó profilaxis de manera temprana fueron aquellos que estuvieron sometidos a una

inmunosupresión más intensa (uso de anticuerpo policlonal como inducción, manejo de rechazo agudo, etc.) (Fontserè et al., 2017).

Según la IDSA se establece como cateterización vesical prolongada perquirúrgica una duración mayor a 4 días.(Hooton et al., 2010) Durante la recolección de datos se documentó que dada la necesidad de contar con una cuantificación de la diuresis horaria estricta los pacientes requirieron en su totalidad una cateterización de duración mayor, en promedio de 8,3 días.

Sin embargo, se observó una asociación significativa con la duración de la cateterización siendo 10 días el punto de inflexión en donde la asociación fue mayor. La duración de la cateterización vesical mayor a una semana es un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones del tracto urinario en el periodo temprano posterior al trasplante (Fontserè et al., 2017) hallazgos documentados en el estudio no difieren de lo reportado en la literatura médica.

Además, como se expondrá más adelante, de los aislamientos microbiológicos encontrados en estos pacientes, la mayoría resultaron resistentes a este antibiótico, lo que podría haber influido en la incidencia de infecciones en esta población.

Características bacteriológicas de la infección del tracto urinario en pacientes trasplantados renales

Los patógenos de las infecciones del tracto urinario en receptores de trasplantes son similares a los de la población general. Son más frecuentes las infecciones por Gram negativos seguidas por Gram positivos(Huei et al., 2017). El 100% de los aislamientos reportados en los urocultivos de pacientes incluidos en este estudio resultaron ser bacilos Gram negativos, lo cual representa un comportamiento similar al descrito en la literatura médica consultada.

El patógeno más frecuentemente aislado la cohorte RESITRA fue *E. coli*, seguido por *P. aeruginosa* y *K. pneumoniae*(E. Vidal et al., 2012). Mientras que la distribución de los aislamientos obtenidos en este trabajo fue similar, ya que el segundo aislamiento en

frecuencia fue *K. pneumoniae* y el tercero *P. aeruginosa*; este hallazgo indica que en caso de confirmarse una ITU en esta población de pacientes, se deberá considerar al iniciar cobertura empírica un antibiótico con actividad para Gram negativos que tenga actividad anti-pseudomónica.

En el mismo estudio RESITRA, cuando se analizó la resistencia antibiótica, se observó que *E. coli* produjo β -lactamasas de espectro extendido en 26.3% de los casos; la resistencia a quinolonas era de un 31% de las especies de *E. coli*, y 31% de las especies de *Klebsiella* y 21% de las *P. aeruginosa* aisladas. En cuanto a la resistencia a cotrimoxazole; se observó una resistencia en 77% de las *E. coli*, en 81% de las *Klebsiella* y 80% de las *P. aeruginosa*. (E. Vidal et al., 2012)

El 45% de las *E. coli* y *K. pneumoniae* aisladas en el presente estudio expresaron β -lactamasas de espectro extendido y el 7% mostraron una sensibilidad compatible con β -lactamasas de espectro ampliado; es decir, que aproximadamente la mitad de los aislamientos microbiológicos mostraban resistencia a aminopenicilinas, β -lactámicos asociados a inhibidores de β -lactamasa y cefalosporinas de tercera y cuarta generación (Opal, 2016). El perfil de sensibilidad de los otros Gram negativos aislados fue similar. La totalidad de las *Pseudomonas* aisladas resultaron sensibles a ceftazidima. No se encontraron aislamientos con expresión de resistencia a carbapenémicos.

La mayoría de infecciones debidas a cepas multidrogoresistentes se adquieren durante la hospitalización. Además, es importante recalcar que la mayoría de pacientes sometidos a trasplante renal tienen factores de riesgo adicionales que los predisponen a estas infecciones; como por ejemplo enfermedades crónicas que los llevan a múltiples admisiones hospitalarias y contacto continuo con servicios de salud (Chacón-Mora et al., 2017).

Si bien es cierto, no fue parte de los objetivos del estudio determinar la exposición a antibióticos como cefotaxima previo al trasplante renal, este aspecto podría abordarse en un estudio posterior; debido a que este fármaco se utiliza dentro del protocolo de manejo de los pacientes trasplantados renales del centro médico en que se realizó esta investigación.

En relación con lo anterior, es importante mencionar que durante la recolección de datos del expediente clínico se evidenció que en el periodo perioperatorio todos los pacientes trasplantados estuvieron expuestos a cefalosporinas de tercera generación como profilaxis antibiótica de duración variable, en promedio de 3-7 días. Lo cual podría explicar el perfil bacteriológico y de resistencia documentado en el estudio, pues la exposición a cefalosporinas de tercera generación aumenta el riesgo de infecciones por gérmenes productores de betalactamasas y por *Pseudomonas*. (Chopra et al., 2015; Raman, Avendano, Chan, Merchant, & Puzniak, 2018)

A pesar de que no fue parte de las variables analizadas en este estudio si los pacientes requirieron terapia de sustitución renal previo al trasplante, ni el tipo de terapia de sustitución renal al que estaban sujetos; es importante ampliar el estudio para determinar si estos elementos tienen un impacto en la incidencia de infecciones en este centro hospitalario; debido a que la literatura médica consultada describe que periodos largos de diálisis previo al trasplante renal se asocian con un riesgo aumentado de desarrollar procesos infecciosos. (Castañeda et al., 2013).

CONCLUSIONES

- El comportamiento clínico y bacteriológico de las infecciones del tracto urinario en los pacientes trasplantados renales en el primer mes posterior al trasplante renal en el Hospital San Juan de Dios no difiere de lo descrito en la literatura médica.
- La incidencia de infección del tracto urinario en pacientes trasplantados renales en el primer mes post-trasplante renal de enero 2014 a diciembre 2017 fue de 17,25%. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la incidencia en cada uno de los años analizados y la incidencia general.
- La incidencia en el año 2017 fue 30,8%, este el mayor valor observado. Si bien la diferencia entre el año 2017 y la incidencia general no fue significativa, llama la atención el aumento porcentual en la misma respecto a los años previos.
- No se encontró asociación entre la edad del paciente trasplantado renal y el desarrollo de infección del tracto urinario en el primer mes post-trasplante.
- Ser del sexo femenino fue el único factor que demostró una asociación estadísticamente significativa con el desarrollo de infección del tracto urinario, lo cual se correlaciona con lo descrito en la literatura médica en donde se describe un riesgo 3 veces mayor en esta población. Esto a pesar que solamente el 32% de los pacientes trasplantados eran del sexo femenino.
- La totalidad de pacientes incluidos en el subanálisis del estudio tuvieron una cateterización vesical mayor a 4 días. El promedio de duración de la cateterización vesical fue de 8,3 días.
- Una cateterización vesical mayor a 10 días se asoció con el desarrollo de infección del tracto urinario con un valor predictivo positivo de 85.71% y un valor predictivo negativo de 90.2%.

- En cuanto a los demás factores de riesgo, aunque no fueron significativos; se demostró una tendencia a la asociación de: trasplantes de donante cadavérico, tener antecedente de glomerulopatía primaria y enfermedad renal poliquística y el uso de antimetabolitos y timoglobulina como inmunosupresión con el desarrollo de infección del tracto urinario en el primer mes post-trasplante. Por tanto, lo antes mencionado correlaciona con lo descrito en la literatura médica.
- Los pacientes quienes ameritaron el uso de TMP-SMX como profilaxis para *Pneumocystis*, presentaron una tendencia a desarrollar más frecuentemente infecciones del tracto urinario. Estos pacientes son los que durante el periodo peritrasplante recibieron mayor inmunosupresión y requieren especial atención para prevenir el desarrollo de infecciones de esta índole.
- De manera similar a lo descrito en la literatura médica: los aislamientos reportados en los urocultivos fueron todos bacilos Gram negativos; el más frecuente fue *E. coli*, seguido por *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*.
- Más del 70% de los aislamientos microbiológicos mostraron resistencia a aminopenicilinas, penicilinas asociadas a inhibidores de β -lactamasa y cefalosporinas de tercera y cuarta generación. La selección de gérmenes multirresistentes pudo relacionarse con el uso protocolario de cefalosporinas de tercera generación en el periodo perioperatorio del trasplante.
- No se presentó resistencia a los carbapenémicos en los aislamientos microbiológicos identificados en el presente estudio.

LIMITANTES

- Durante la realización del estudio se evidenciaron múltiples limitantes que dificultaron el desarrollo del mismo. En primera instancia, se deben cumplir una serie de requisitos legales de acuerdo con la normativa vigente, para someterlos posteriormente a revisión por parte de distintas comisiones autorizadas para este fin. En el caso particular de esta investigación; el proceso de cumplimiento de requisitos, revisión y aprobación del protocolo tomó alrededor de 4 meses, lo que condicionó un importante retraso en el inicio de la recolección de datos y el cronograma establecido.
- No existe una estandarización en la manera en la que se consigna la información en los expedientes clínicos, por ejemplo, en el caso de la presente investigación no se documentó en todos los casos la duración de invasiones, el tipo de inmunosupresión farmacológica empleada y las complicaciones perioperatorias; lo que dificultó la extracción de los datos y el análisis respectivo de los mismos.
- Otro factor que fue en detrimento de la investigación fue la disponibilidad de los expedientes clínicos a nivel del Archivo del Hospital San Juan de Dios. De 109 inicialmente reclutados, solo se pudo obtener la información de 88 pacientes cual pudo haber impactado en los resultados obtenidos.

RECOMENDACIONES

- En cuanto al desarrollo de la investigación clínica en la Caja Costarricense de Seguro Social, se deben optimizar los procesos de manera que sean más eficientes y expeditos en cuanto a la revisión y aprobación de los protocolos.
- Se debe procurar mejorar el proceso de consignación de información en el expediente clínico: especificar tiempo de duración de invasiones, complicaciones durante la hospitalización y exposición a fármacos (antibióticos, inmunosupresores). Para lo anterior podría optarse por el uso de formularios estandarizados que se utilicen en los pacientes trasplantados y otros contextos clínicos que se consideren pertinentes.
- Dentro de los factores de riesgo evaluados, se demostró una asociación estadísticamente significativa con ser de sexo femenino; por lo tanto, se debe brindar especial atención a esta población durante el proceso de trasplante, con el fin de maximizar todas las medidas de prevención de infecciones de esta índole.
- Se recomienda la suspensión del catéter vesical temprana, procurando que no sobrepase los 10 días. En pacientes que requieran un periodo de cateterización mayor a 10 días se recomienda maximizar todas las medidas de prevención de infecciones de esta índole.
- A partir de los hallazgos obtenidos en este estudio, sería recomendable que al momento de elegir antibioticoterapia empírica ante la sospecha de una infección del tracto urinario en esta población, se opte por el uso de un carbapenémico con actividad anti-pseudomónica, o una cefalosporina con actividad antipseudomona asociada a fármaco inhibidor de β -lactamasa (por ejemplo, ceftolozano-tazobactam), y posteriormente modificar el tratamiento definitivo según los aislamientos obtenidos y la sensibilidad antibiótica de los mismos.

- Se recomienda evitar el uso de cefalosporinas de tercera generación como profilaxis antibiótica y su uso prolongado durante el internamiento del trasplante, dada la selección de gérmenes multirresistentes observada en el estudio.
- En caso de utilizar tratamiento antibiótico oral para manejo ambulatorio de infección del tracto urinario, debe evitarse el uso empírico de TMP-SMX y nitrofurantoina, dadas las tasas de resistencia observadas en el estudio.
- Este estudio podrá servir de base para nuevas investigaciones que permitan definir si otras variables no evaluadas en este estudio, como la terapia de sustitución renal previa al trasplante y la exposición previa a antibióticos; son determinantes en el desarrollo de infecciones del tracto urinario y en su microbiología.
- Se debe explorar si en esta población en el período posterior al primer mes post-trasplante; la incidencia de la infección del tracto urinario varía, y si los hallazgos encontrados en cuanto a la bacteriología y perfil de resistencia antibiótica se mantienen; lo anterior con el objetivo de realizar nuevas recomendaciones respecto al uso de antibióticos en esta población.

BIBLIOGRAFÍA

- Alsharidi, A., Kumar, D., & Humar, A. (2017). Infections in Kidney Transplant Recipients. *Kidney Transplantation, Bioengineering and Regeneration*, 503–512. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801734-0.00035-7>
- Armando, D., Vargas, A., Picado, M. M., Interna, M., Calderón, H. R. A., & Costarri-, C. (2018). Artículo Original : Infecciones en el paciente con trasplante renal en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia de ene- ro 2010 a abril 2016 ISSN, 8(II).
- Bromberg, J. S., Fairchild, R. L., Feng, S., Kaplan, B., Barr, M. L., Grady, J. O., ... Jevnikar, A. M. (2009). KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *The American Journal of Transplantation*, 9.
- Castañeda, D. A., León, K., Martín, R., López, L., Pérez, H., & Lozano, E. (2013). Urinary tract infection and kidney transplantation: A review of diagnosis, causes, and current clinical approach. *Transplantation Proceedings*, 45(4), 1590–1592. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2013.01.014>
- Chacón-Mora, N., Pachón Díaz, J., & Cordero Matía, E. (2017). Urinary tract infection in kidney transplant recipients. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 35(4), 255–259. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2016.03.003>
- Chopra, T., Marchaim, D., Johnson, P. C., Chalana, I. K., Tamam, Z., Mohammed, M., ... Kaye, K. S. (2015). Risk factors for bloodstream infection caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: A focus on antimicrobials including cefepime. *American Journal of Infection Control*, 43(7), 719–723. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2015.02.030>
- Chuang, Peale Parikh, Chirag Langone, A. (2005). Urinary tract infections after renal transplantation : a retrospective review at two US transplant centers. *Clinical Transplantation*, (19), 230–235. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2005.00327.x>
- Coussement, J., & Abramowicz, D. (2014). Should we treat asymptomatic bacteriuria after renal transplantation? *Nephrology Dialysis Transplantation*, 29(2), 260–262. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft432>
- Coussement, J., Scemla, A., Abramowicz, D., Nagler Evi, V., & Webster Angela, C. (2014). Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in kidney transplant recipients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (10), 2–4. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011357>
- Esparza, G. F., Mota, G., Robledo, C., & Villegas, M. V. (2015). Aspectos

- microbiológicos en el diagnóstico de infecciones del tracto urinario. *Infectio*, 19(4), 150–160. <https://doi.org/10.1016/j.infect.2015.03.005>
- Exhibit, E. (2005). Complications of Renal Transplantation 1, 60504, 1335–1356.
- Fiorante, S., Fernandez-Ruiz, M., Lopez-Medrano, F., Lizasoain, M., Lalueza, A., Morales, J. M., ... Aguado, J. M. (2011). Acute graft pyelonephritis in renal transplant recipients: incidence, risk factors and long-term outcome. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 26(3), 1065–1073. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq531>
- Fishman, J. A. (2007). Infection in Renal Transplant Recipients. *Seminars in Nephrology*, 27(4), 445–461. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2007.03.006>
- Fishman, J. A. (2009). Introduction: Infection in solid organ transplant recipients. *American Journal of Transplantation*, 9(SUPPL. 4), 3–6. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02887.x>
- Fontserè, S., Chacón N, & Cordero E. (2017). Review of Bacterial Urinary Tract Infection in Kidney Transplant Recipients: Incidence, Risk Factors and Impact on the Graft Survival. *International Journal of Transplantation Research Int J Transplant Res Med Int J Transplant Res Med*, 310(1), 262572–4045. <https://doi.org/10.23937/2572-4045.1510026>
- Giessing, M. (2012). Urinary tract infection in renal transplantation. *Arab Journal of Urology*, 10(2), 162–168. <https://doi.org/10.1016/j.aju.2012.01.005>
- Green, H., Rahamimov, R., Gafter, U., Leibovtci, L., & Paul, M. (2011). Antibiotic prophylaxis for urinary tract infections in renal transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Transplant Infectious Disease*, 13(5), 441–447. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3062.2011.00644.x>
- Gupta, K., Hooton, T. M., Naber, K. G., Wullt, B., Colgan, R., Miller, L. G., ... Soper, D. E. (2011). International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical Infectious Diseases*, 52(5), 103–120. <https://doi.org/10.1093/cid/ciq257>
- Hollyer, I., & Ison, M. G. (2018). *The challenge of urinary tract infections in renal transplant recipients. Transplant Infectious Disease.* <https://doi.org/10.1111/tid.12828>
- Hooton, T. M., Bradley, S. F., Cardenas, D. D., Colgan, R., Geerlings, S. E., Rice, J. C.,

- ... Nicolle, L. E. (2010). Diagnosis, Prevention, and Treatment of Catheter-Associated Urinary Tract Infection in Adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 50(5), 625–663. <https://doi.org/10.1086/650482>
- Huei, V., Gan, L., & Shoskes, D. (2017). UTI in renal transplant patients. *Urogenital Infections and Inflammations*. <https://doi.org/10.5680/lhuiu000012>
- Karuthu, S., & Blumberg, E. A. (2012). Common infections in kidney transplant recipients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 7(12), 2058–2070. <https://doi.org/10.2215/CJN.04410512>
- Kaul, a, & Chauhan, T. S. (2014). Opportunistic infection in renal transplant recipients. *Indian Journal of Transplantation*, 8(SUPPL1), S57–S64. <https://doi.org/10.1016/j.ijt.2014.01.012>
- Ljungman, P., Snyderman, D., & Boeckh, M. (2016). *Transplant Infections*. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-28797-3>
- Minardi, D., d'Anzeo, Cantoro, Conti, & Muzzonigro. (2011). Urinary tract infections in women: etiology and treatment options. *International Journal of General Medicine*, 333. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S11767>
- Morris, Peter Knechtle, S. (2013). *Kidney Transplantation in Developing Countries. Kidney Transplantation Principles and Practices* (Seventh Ed). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-4096-3.00038-6>
- Neelakantan, N., & Kirubakaran, M. G. (2006). Acute graft pyelonephritis following renal transplantation, (1), 140–147.
- Nicolle, L. E., Bradley, S., Colgan, R., Rice, J. C., Schaeffer, A., & Hooton, T. M. (2005). Infectious diseases society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clinical Infectious Diseases*, 40(5), 643–654. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1086/427507>
- Opal, S. M. (2016). Mecanismos moleculares de resistencia antimicrobiana en las bacterias. *Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades Infecciosas. Principios y Práctica*, 257–273. <https://doi.org/10.1016/B978-84-9022-917-0/00018-4>
- Parasuraman, R., & Julian, K. (2013). Urinary tract infections in solid organ transplantation. *American Journal of Transplantation*, 13(SUPPL.4), 327–336. <https://doi.org/10.1111/ajt.12124>
- Raman, G., Avendano, E. E., Chan, J., Merchant, S., & Puzniak, L. (2018). Risk factors

- for hospitalized patients with resistant or multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections: A systematic review and meta-analysis. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 7(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/s13756-018-0370-9>
- Säemann, M., & Hörl, W. H. (2008). Urinary tract infection in renal transplant recipients. *European Journal of Clinical Investigation*, 38(SUPPL.2), 58–65. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2008.02014.x>
- Sood, A., Abdullah, N. M., Abdollah, F., Abouljoud, M. S., Trinh, Q. D., Menon, M., & Sammon, J. D. (2015). Rates of kidney transplantation from living and deceased donors for blacks and whites in the United States, 1998 to 2011. *JAMA Internal Medicine*, 175(10), 1716–1718. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.4530>
- United States Renal Data System. (2012). Chapter 1: Incidence, Prevalence, Patient Characteristics, and Treatment Modalities. In *Annual Data Report* (Vol. 2, pp. 93–110). Retrieved from http://www.usrds.org/2014/download/V2_Ch_01_ESRD_Incidence_Prevalence_14.pdf
- Vidal, E., Cervera, C., Cordero, E., Armiñanzas, C., Carratalá, J., Cisneros, J. M., ... Torre-Cisneros, J. (2015). Management of urinary tract infection in solid organ transplant recipients: Consensus statement of the Group for the Study of Infection in Transplant Recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) and . *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 33(xx), 1–21. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2015.03.024>
- Vidal, E., Torre-Cisneros, J., Blanes, M., Montejo, M., Cervera, C., Aguado, J. M., ... Fortún, J. (2012). Bacterial urinary tract infection after solid organ transplantation in the RESITRA cohort. *Transplant Infectious Disease*, 14(6), 595–603. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3062.2012.00744.x>
- Wu, X., Dong, Y., Liu, Y., Li, Y., Sun, Y., Wang, J., & Wang, S. (2016). The prevalence and predictive factors of urinary tract infection in patients undergoing renal transplantation: A meta-analysis. *American Journal of Infection Control*, 44(11), 1261–1268. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2016.04.222>
- Yacoub, R., & Akl, N. (2011). Urinary tract infections and asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients. *Journal of Global Infectious Diseases*, 3(4), 383. <https://doi.org/10.4103/0974-777X.91064>

ANEXOS

**ANEXO 1: Hoja de recolección de datos del Protocolo de Investigación
Caracterización de los episodios de infección del tracto urinario en el primer mes
post-trasplante Renal en el Hospital San Juan de Dios, de enero 2015 a diciembre
de 2017**

Número de Paciente: _____

Aspectos relacionados con el sujeto participante:

Edad: _____ años

Sexo: Femenino ()

Masculino ()

**Comorbilidades del paciente: patología de fondo que llevó al desarrollo de la
Enfermedad Renal Crónica**

Diabetes Mellitus ()	Nefropatía Lúpica ()
Hipertensión Arterial ()	Poliquistosis Renal ()
Glomerulopatía Primaria ()	Otro: _____

Tipo de Donante de Injerto para Trasplante Renal:

Donante Cadavérico ()

Donante Vivo () VR () VNR()

**Factores de Riesgo Para el Desarrollo de Infección del Tracto Urinario en paciente
postrasplante renal:**

Uso de antimetabolitos como inmunosupresión ()	Uso de Profilaxis con TMP-SMX ()
Uso de globulina anti timocítica ()	Cateterización vesical por mas de 4 días ()

Aislamiento microbiológico:

Aspectos relacionados con el perfil de sensibilidad de los aislamientos microbiológicos:

CGP		BGN	
Oxacilina	S () I () R ()	Ampicilina	S () I () R ()
Cefalotina	S () I () R ()	Cefalotina	S () I () R ()
Clindamicina	S () I () R ()	Cefotaxima	S () I () R ()
Vancomicina	S () I () R ()	Ceftazidima	S () I () R ()
Linezolid	S () I () R ()	Piperacilina/Tazobactam	S () I () R ()
		Imipenem	S () I () R ()
		Meropenem	S () I () R ()
		Amikacina	S () I () R ()
		Gentamicina	S () I () R ()
		Ciprofloxacina	S () I () R ()
		Colistina	S () I () R ()

ANEXO 2: Carta de Revisión Filológica

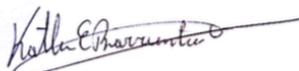
Vázquez de Coronado, 06 de noviembre 2018

A quien corresponda:

Por medio de la presente hago constar que leí y corregí el Trabajo Final de Graduación, denominado: **“Caracterización del comportamiento clínico y bacteriológico de los episodios de infección del tracto urinario en el primer mes post-trasplante renal en el Hospital San Juan de Dios, de enero 2014 a diciembre de 2017)”** elaborado por la estudiante **Ana María Barquero Bárcenas**; para optar al grado de *Magister Scientiae* en Especialista en Medicina Interna.

Corregí el trabajo en aspectos tales como: construcción de párrafos, vicios del lenguaje que se trasladan a lo escrito, ortografía, puntuación y otros relacionados con el campo filológico, y desde ese punto de vista considero que, una vez realizados los cambios recomendados, estará listo para ser presentado como Trabajo Final de Graduación.

Suscribe cordialmente,



Bach. Kattia Elena Barrientos Quirós
Céd.: 1-13330834
Carné 160 Asociación Costarricense de Filólogos
Filóloga

ANEXO 3: Formulario de Aprobación COM-II



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL
 HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS
 Tel: 2547-8217/25478830 - Fax: 2256-7603
 Email: rgutierc@ccss.sa.cr / dmzumbad@ccss.sa.cr

FORMULARIO COM-II CARTA APROBACION DE INVESTIGACION

01 de noviembre del 2018
 DG-4137-2018

Doctora
 Ana María Baquero Bárcenas
 Médico Residente de Medicina Interna
 Hospital San Juan de Dios

Asunto: Aprobación del Protocolo de Investigación: N° HSJD-21-2018: "Caracterización del comportamiento clínico y bacteriológico de los episodios de infección del tracto urinario en el primer mes post-trasplante renal en el Hospital San Juan de Dios, de enero 2014 a diciembre de 2017."

Estimada doctora:

De conformidad con lo establecido por la "Modificación y adición a la Normativa para la aprobación de estudios observacionales en los Centros Asistenciales de la CCSS" el Comité Ético Científico del *Hospital San Juan de Dios* ha revisado su propuesta de investigación y considera que esta cumple con los requisitos éticos y académicos, por tanto, no posee impedimento alguno para iniciarse, por lo cual esta Dirección General procede a aprobar su desarrollo.

Número de protocolo asignado: CEC-HSJD-21-2018

Número de sesión en que se aprobó este estudio: N° CEC-HSJD-22-2018

Fecha de sesión en que se aprobó este estudio: 25 de octubre del 2018

Nombre del investigador principal: **Dra. Ana María Baquero Bárcenas**

Nombre de los otros subinvestigadores (si hubiera): NA

Nombre del tutor(a) (si aplica): **Dr. José Alonso Acuña Feoli**

Nombre del centro(s) y el(los) servicio(s) donde se realizará la investigación: **Hospital San Juan de Dios, Servicio de Nefrología.**

Esta recomendación es válida hasta: 25/10/2019.

Nombre de los miembros del CEC que participaron en el análisis de este estudio: Dr. Ronald Gutiérrez Cerdas, Dra. Patricia Monge Ortega, Dra. Wendy Montoya Vargas, Licda. Katherine Jiménez Rojas, Licda. Melissa Láscarez Abarca, Sra. Sonia Cerdas Duarte.

No omito expresarle la obligatoriedad de enviar un informe trimestral mientras se desarrolle la investigación, en el **Formulario INF-I Presentación de Informes**, así como un informe anual



**CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL
HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS**
Tel: 2547-8217/25478830 - Fax: 2256-7603
Email: rgutierc@ccss.sa.cr / dmzumbad@ccss.sa.cr

si su investigación se prolonga por más de un año. El informe trimestral, debe ser presentado al CEC el tercer viernes de los meses de enero, abril, julio y octubre, independientemente de la fecha de inicio del estudio y constituye un factor condicionante para la continuación del mismo. Asimismo, al concluir la investigación debe adjuntar dos copias del trabajo final y dos copias del informe final de resultados en el **Formulario RES-II Presentación de Resultados (Observacional)**. Estos formularios están disponibles en el sitio Web www.cendeisss.sa.cr

Igualmente se le advierte sobre la discreción y ética en el manejo de la información obtenida en el estudio y el deber de cumplir las condiciones que versaron para su aprobación.

Atentamente,

DIRECCION GENERAL
HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS


Dra. Ileana Balmaceda
DIRECTORA GENERAL



C.C

- Dr. Jorge Villalobos Alpízar Jefe Área de Bioética, CENDEISSS.
- Dr. Ronald Gutiérrez Cerdas. Presidente CEC-HSJD

Archivo

/dmzumbad