

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE AGUASCALIENTES

CENTRO CIENCIAS DE LA SALUD

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

TESIS

ESCRUTINIO Y TRATAMIENTO DE BACTERIURIA ASINTOMÁTICA POST  
TRASPLANTE RENAL. ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO

PRESENTA

EMMANUEL ANTONIO MENDOZA ENCISO

PARA OPTAR POR EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:

MEDICINA INTERNA

TUTORES

MARIO GONZÁLEZ GÁMEZ

JOSÉ MANUEL ARREOLA GUERRA

Aguascalientes, Aguascalientes, febrero 2022

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

AUTORIZACIONES



  
Jefatura del Departamento de Enseñanza e Investigación  
Dra. María de la Luz Torres Soto

  
Jefatura del Servicio de Medicina Interna  
Dr. Samuel Dueñas Campos

  
Profesor Titular del Postgrado de Medicina Interna  
Dr. Miguel Ángel Galindo López

  
Asesor Clínico de Tesis  
Mario González Gámez

  
Asesor Clínico/Metodológico de Tesis  
José Manuel Arreola Guerra



## COMITÉ DE INVESTIGACIÓN CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

CEI/068/21  
Aguascalientes, Ags., a 23 de Agosto de 2021

**DR. EMMANUEL ANTONIO MENDOZA ENCISO**  
**INVESTIGADOR PRINCIPAL**

En cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de investigación clínica, el Comité de Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en su Sesión del día 19 de Agosto de 2021, con número de registro **2021-R-27**, revisó y Autorizó la Reaprobación Anual del siguiente protocolo:

**“ESCRUTINIO Y TRATAMIENTO DE BACTERIURIA ASINTOMÁTICA POST-TRASPLANTE RENAL.. ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO”**

Se solicita a los investigadores reportar avances y en su caso los resultados obtenidos al finalizar la investigación. En caso de existir modificaciones al proyecto es necesario que sean reportadas al Comité. Una vez transcurrido un año de la realización del estudio, en caso de permanecer activo, es necesario solicitar su reaprobación.

Sin otro particular, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE

**DR. JAIME ASAEL LOPEZ VALDEZ**  
**SECRETARIO DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN**



JALV/cmva\*



## COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACION CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

CEI/071/21  
Aguascalientes, Ags., a 23 de Agosto de 2021

**DR. EMMANUEL ANTONIO MENDOZA ENCISO**  
**INVESTIGADOR PRINCIPAL**

En cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de investigación clínica, el Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en su Sesión del día 19 de Agosto de 2021, con número de registro **2019-R-27**, revisó y Autorizó la Reaprobación Anual del siguiente protocolo:

**“ESCRUTINIO Y TRATAMIENTO DE BACTERIURIA ASINTOMÁTICA POST-TRASPLANTE RENAL.. ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO”**

Se solicita a los investigadores reportar avances y en su caso los resultados obtenidos al finalizar la investigación. En caso de existir modificaciones al proyecto es necesario que sean reportadas al Comité. Una vez transcurrido un año de la realización del estudio, en caso de permanecer activo, es necesario solicitar su reaprobación.

Sin otro particular, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE

**DR. JAIME ASAEL LÓPEZ VALDEZ**  
**PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN**



JALV/cmva\*



AGRADECIMIENTOS

*A mi equipo de trabajo, quienes hicieron posible este proyecto.*

*A mis tutores, quienes me han inspirado y motivado para ser un mejor médico.*

*A mis padres, por nunca abandonarme y ser parte de todos mis proyectos.*



## DATOS GENERALES

**Clave del proyecto:** NCT04333602 (ClinicalTrials.gov Identifier)

**Título del proyecto:** Escrutinio y tratamiento de Bacteriuria Asintomática post trasplante renal. Ensayo clínico controlado.

**Programa de Investigación Institucional:** Medicina Interna / Centenario Hospital Miguel Hidalgo

**Tipo de Investigación:** Biomédica

**Línea de investigación institucional:** Enfermedades del Riñón en el Adulto (Trasplante Renal y complicaciones asociadas)

**Fecha de inicio:** julio 2019

**Fecha de término de la investigación:** octubre 2021

**Alcance del proyecto:** Internacional

**Temporalidad del estudio:** Prospectivo

**Tipo de estudio:** Ensayo clínico controlado aleatorizado, ciego simple, unicéntrico

**Instituciones Participantes:** Centenario Hospital Miguel Hidalgo, Universidad Autónoma de Aguascalientes

## EQUIPO DE TRABAJO

### Responsable

Nombre: Emmanuel Antonio Mendoza Enciso  
Grado académico: Médico Residente de cuarto año.  
Especialidad: Medicina Interna.  
Centro: Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

### Tutores

Nombre: Mario González Gámez  
Grado académico: Especialidad/Subespecialidad.  
Especialidad: Medicina Interna/Infectología  
Departamento: Medicina Interna.  
Centro: Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

Nombre: Dr. José Manuel Arreola Guerra.  
Grado académico: Especialidad/Subespecialidad/Maestría/Doctorado.  
Especialidad: Medicina Interna/Nefrología.  
Departamento: Enseñanza e Investigación  
Centro: Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

### Asistentes

Nombre: Gustavo Iván Rodríguez Contreras  
Grado académico: Médico Residente de tercer año de Medicina Interna  
Centro: Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

Nombre: Ana Lilian Reza Escalera  
Grado académico: Pasante del Servicio Social de Medicina General  
Centro: Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

Nombre: María Teresa Tiscareño Gutiérrez  
Grado académico: Pasante del Servicio Social de Medicina General  
Centro: Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

Nombre: Margarita Guadalupe Ortiz López  
Grado académico: Pasante del Servicio Social de Medicina General  
Centro: Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

Nombre: Marcos Edgardo Jaime Lara  
Grado académico: Pasante del Servicio Social de Medicina General  
Centro: Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

Nombre: Dante Emiliano Rodríguez Jiménez  
Grado académico: Pasante del Servicio Social de Medicina General  
Centro: Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

ÍNDICE GENERAL

Resumen ..... 3

1. Introducción ..... 7

2. Planteamiento del problema ..... 7

3. Marco Teórico ..... 8

    3.1 Definición de Bacteriuria asintomática ..... 8

    3.2 Epidemiología ..... 8

    3.3 Factores de Riesgo ..... 9

    3.4 Microbiología ..... 9

    3.5 Guías y recomendaciones actuales ..... 10

    3.6 Estudios que evalúan tratamiento de BA ..... 11

        3.6.1 Estudios Retrospectivos ..... 11

        3.6.2 Ensayos clínicos ..... 12

4. Justificación ..... 14

5. Pregunta de investigación ..... 14

6. Hipótesis ..... 14

7. Objetivos ..... 15

8. Metodología ..... 16

    8.1 Diseño del estudio ..... 16

    8.2 Entorno y población de estudio ..... 16

    8.3 Criterios de exclusión previo a la aleatorización ..... 16

    8.4 Aleatorización y cegamiento de asignación ..... 16

    8.5 Intervención ..... 16

    8.6 Seguimiento y evaluación de resultados ..... 17

    8.7 Definiciones ..... 18

    8.8 Análisis estadístico ..... 18

    8.9 Consideraciones éticas ..... 19

9. Resultados ..... 19

    9.1 Población de estudio ..... 19

    9.2 Población por intención a tratar (ITT) y por protocolo (PP) ..... 20

    9.3 Cultivos urinarios ..... 21

    9.4 Desenlace primario ..... 22

    9.5 Desenlaces secundarios ..... 23

10. Discusión ..... 25

11. Conclusión ..... 28

Glosario ..... 29

Bibliografía ..... 30

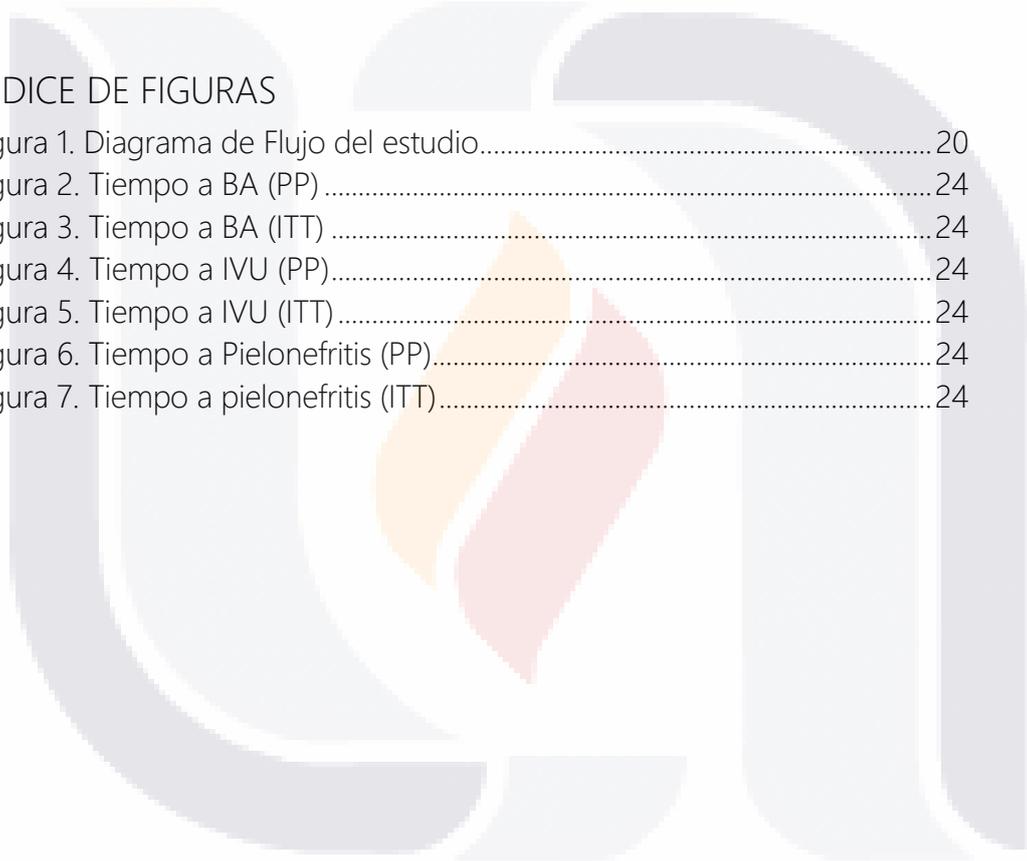
Anexos ..... 34

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características de los grupos (Análisis ITT).....21  
Tabla 2. Características de los grupos (Análisis PP).....21  
Tabla 3. Perfil microbiológico (Análisis ITT)..... 22  
Tabla 4. Perfil microbiológico (Análisis PP) ..... 22  
Tabla 5. Descenlaces (Análisis ITT)..... 23  
Tabla 6. Descenlaces (Análisis PP)..... 23  
Tabla 7. Complicaciones (Análisis ITT) ..... 25  
Tabla 8. Complicaciones (Análisis PP)..... 25

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de Flujo del estudio..... 20  
Figura 2. Tiempo a BA (PP) ..... 24  
Figura 3. Tiempo a BA (ITT) ..... 24  
Figura 4. Tiempo a IVU (PP)..... 24  
Figura 5. Tiempo a IVU (ITT) ..... 24  
Figura 6. Tiempo a Pielonefritis (PP)..... 24  
Figura 7. Tiempo a pielonefritis (ITT)..... 24



## RESUMEN

**Antecedentes:** La infección de vías urinarias (IVU) continúa siendo la primera causa de infección y hospitalización en los primeros meses post trasplante renal (TR). Factores tales como la inmunosupresión, alteraciones anatómicas y dispositivos urinarios son parte de los factores que contribuyen a una alta prevalencia. Actualmente el tratamiento de la Bacteriuria Asintomática (BA) es controvertido en los primeros meses post TR y no existen estudios que evalúen el escrutinio y tratamiento antes del retiro del catéter doble-J.

**Metodología:** Ensayo clínico controlado de pacientes sometidos a TR, aleatorizados en dos grupos para tratamiento de BA. En el grupo de intervención se prescribió antibiótico en caso de BA, basados en el germen y antibiograma; en el grupo control no se prescribió tratamiento en caso de BA. Se realizaron cultivos urinarios de forma protocolizada al tiempo del retiro de la sonda urinaria, tres semanas post trasplante renal y antes del retiro del catéter doble J. El desenlace primario fue la aparición de IVU o pielonefritis. Los desenlaces secundarios fueron el tiempo al desarrollo de IVU, pielonefritis, hospitalizaciones y mortalidad, así como describir el perfil microbiológico de cultivos de BA y la eficacia del escrutinio y tratamiento de la BA durante los primeros meses post trasplante renal, antes del retiro del catéter doble-J.

**Resultados:** Se aleatorizaron un total de 73 pacientes. Fueron asignados al grupo de intervención 35 pacientes y al grupo control 38 pacientes. Un total de 20 pacientes desarrollaron BA con una incidencia de 27.4% (IC 95% 17.6 – 39). Un total de 13 pacientes presentaron IVU o pielonefritis con una incidencia de 17.8% (IC 95% 9.8 – 28.5). En el análisis de intención a tratar (ITT) no hubo diferencias en el desenlace primario (13.1 vs 22.8 %,  $p=0.36$ ), en el análisis por protocolo (PP) de igual forma no presentó diferencia (12.5 vs 24.2,  $p= 0.22$ ). El grupo de intervención presentó una menor incidencia de BA tanto en el análisis ITT y PP (17.1 vs 36.8 %,  $p= 0.05$  y 12.1 vs 40 %,  $p <0.01$ ). El promedio de episodios de BA fue de 0.41 episodios por paciente ( $\pm 0.72$ , IIC 0 - 1). El tiempo medio de aparición de BA fue de 4 días. La mediana de tiempo de aparición de IVU fue de 11 días (IIC 4-9). No hubo diferencia significativa entre el tiempo de desarrollo de IVU o pielonefritis (Log Rank  $p= 0.41$ ). El tiempo al desarrollo de BA fue menor en el grupo de intervención (Log Rank  $p=0.044$ ). No hubo diferencia en la aparición de complicaciones, hospitalizaciones o mortalidad en ambos grupos.

**Conclusión:** El escrutinio y tratamiento de BA durante los primeros meses post TR, previo al retiro del catéter doble-J no disminuye la incidencia de IVU. El tratamiento antibiótico de los episodios de BA reduce el número de episodios de BA sin embargo dicha disminución no evita la aparición de IVU. El tratamiento de BA en pacientes post TR se debe evitar.



## ABSTRACT

**Background:** Urinary tract infection (UTI) continues to be the leading cause of infection and hospitalization in the first months after kidney transplantation (KT). Factors such as immunosuppression, anatomical disturbances and urinary devices are part of the factors that promote a high prevalence. Currently, the treatment of Asymptomatic Bacteriuria (AB) is controversial in the first months after KT and there are no clinical trials that evaluate screening and treatment before double-J catheter removal.

**Methodology:** Controlled clinical trial of patients undergoing RT, randomized into two groups for treatment of BA. Intervention group, antibiotics were prescribed in case of BA, based on the germ and antibiogram; Control group, no treatment was prescribed for BA. Urinary cultures were performed in a protocolized manner at the time of removal of the urinary catheter, three weeks after kidney transplantation, and before removal of double J catheter. The primary endpoint was the appearance of UTI or pyelonephritis. Secondary endpoints were the time to development UTI, pyelonephritis, hospitalizations and mortality, as well as to describe the microbiological profile of BA cultures and the efficacy of the screening and treatment of BA during the first months after KT, before double-J catheter removal.

**Results:** 73 patients were randomized, 35 patients were assigned to the intervention group and 38 patients to the control group. A total of 20 patients developed AB with an incidence of 27.4% (95% CI 17.6 - 39). A total of 13 patients presented UTI or pyelonephritis with an incidence of 17.8% (95% CI 9.8 - 28.5). In the intention-to-treat (ITT) analysis there were no differences in the primary outcome (13.1 vs 22.8%,  $p = 0.36$ ), in the same way, in the per-protocol analysis (PP) there was no difference (12.5 vs 24.2,  $p = 0.22$ ). The intervention group presented a lower incidence of BA both in the ITT and PP analysis (17.1 vs 36.8%,  $p = 0.05$  and 12.1 vs 40%,  $p < 0.01$ ). The average number of episodes of BA was 0.41 episodes per patient ( $\pm 0.72$ , IIC 0 - 1). The mean time to appearance of BA was 4 days. The median time to onset of UTI was 11 days (IIC 4-9). There was no significant difference between the time of development of UTI or pyelonephritis (Log Rank  $p = 0.41$ ). The time to the development of BA was shorter in the intervention group (Log Rank  $p = 0.044$ ). There was no difference in the appearance of complications, hospitalizations or mortality in both groups.

**Conclusion:** The screening and treatment of AB during the first months after KT, prior to double-J catheter removal, does not decrease the incidence of UTI. Antibiotic treatment of AB episodes reduces the number of AB episodes; however, this decrease does not prevent the appearance of UTI. Treatment of AB in post-KT patients should be avoided.



## 1. INTRODUCCIÓN

El trasplante renal (TR) es actualmente la estrategia más efectiva para los pacientes que desarrollan enfermedad renal crónica terminal. A pesar de la mejoría en la calidad de vida, así como la disminución en la morbi-mortalidad, el uso de agentes inmunosupresores y las modificaciones de la vía urinaria, hacen que este grupo de pacientes sea altamente susceptible a complicaciones infecciosas, siendo la infección de vías urinarias (IVU) la complicación infecciosa más frecuente en los receptores de trasplante renal (RTR), representando cerca del 20% de las complicaciones posteriores al trasplante, lo que incrementa el riesgo de pérdida del injerto funcional y mortalidad por causas infecciosas (1-3)

El periodo inmediato posterior al trasplante, es posiblemente el de mayor riesgo para el desarrollo de complicaciones infecciosas, dado a que los RTR son sometidos a altas dosis de inmunosupresores, procedimientos urológicos y colocación de dispositivos dentro de la vía urinaria (4). Los pacientes RTR con una IVU deben ser tratados bajo el contexto de una infección complicada, siendo siempre necesaria la búsqueda del patógeno implicado y su susceptibilidad, y así orientar de manera correcta el tratamiento antimicrobiano y mejorar los desenlaces; sin embargo, ante la presencia de Bacteriuria asintomática (BA) en un paciente RTR no se ha logrado definir el beneficio del tratamiento, dado que no se ha demostrado que anteceda a la IVU (5)

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La IVU es la principal complicación infecciosa post TR. El escrutinio sistemático y tratamiento de la BA durante los primeros dos meses post trasplante es controvertido. Ante el aumento de las resistencias bacterianas es importante limitar la exposición de antibióticos en grupos de alto riesgo. Diversos estudios han demostrado la utilidad de la administración de profilaxis antimicrobiana durante los primeros meses post trasplante para la reducción de eventos de IVU y BA, sin embargo, no existen hasta el momento ensayos clínicos que evalúen la utilidad del tratamiento de la BA durante los primeros 2 meses o antes del retiro del catéter doble J en pacientes con TR. Las guías de recomendación actuales han decidido no emitir una postura ante el tratamiento de la BA dada la falta de estudios que demuestren beneficio de su escrutinio y tratamiento.

### 3. MARCO TEÓRICO

#### 3.1 Definición de Bacteriuria asintomática

La bacteriuria puede ser clasificada en dos grandes categorías: BA e IVU sintomática. Históricamente la BA ha sido reconocida como un factor de riesgo para el desarrollo de IVU, sin ser posible, hasta el momento, demostrar su valor fisiopatológico directo para las complicaciones infecciosas del tracto urinario en pacientes RTR.

La BA se define como la presencia de una bacteria en la orina que cumpla al menos el punto de corte de más de 100,000 UFC (unidades formadoras de colonias) por mililitro, sin síntomas locales o sistémicos. Por otro lado, la IVU se considera cuando el crecimiento de bacterias es mayor a 100,000 UFC/ml y se asocia a síntomas locales o sistémicos de infección (disuria, polaquiuria, tenesmo vesical, fiebre, escalofríos) siendo posible la afección del tracto urinario superior o inferior. En los pacientes con TR, la infección urinaria superior se conoce como pielonefritis del aloinjerto (AGPN). (6)

#### 3.2 Epidemiología

La incidencia estimada de IVU varía desde el 7% hasta reportes tan altos como el 80%, durante el primer año posterior al trasplante, lo cual pudiera explicarse por la falta de consenso en la definición, metodología del escrutinio, tratamiento y reporte de dicha complicación (1, 7-9). En un meta-análisis realizado en medio oriente se calculó una prevalencia combinada de 37.9% en donde los microorganismos más frecuentemente implicados fueron *Escherichia coli* y *Klebsiella sp.* (10). El 48% de las infecciones urinarias son detectadas en el primer mes de trasplante y existen reportes en donde la mayoría se desarrollan los primeros 5 días posterior al día del trasplante (11-13).

La incidencia de IVU en RTR se ha mantenido entre el 30 y 60% a pesar de la profilaxis antimicrobiana con Trimetoprim/Sulfametoxazol (TMP/SMX) (14). En un centro de tercer nivel de atención en la Ciudad de México; esta elevada incidencia se explica en parte por la elevada tasa de resistencia a TMP/SMX, con más de 80% en aislamientos clínicos de *Escherichia coli* recuperados de orina, condición que desalienta a continuar su uso como agente profiláctico de IVU (15-17).

Un estudio retrospectivo de 189 pacientes RTR que tuvieron seguimiento durante 36 meses y recibieron tratamiento para los episodios de BA demostró que el 51% tuvieron al menos 1 episodio de BA (19% 1 episodio, 24% 2–5 episodios y 8% >5 episodios). La presencia de 2 o más episodios de BA fue un factor independiente para el desarrollo de pielonefritis, sin embargo, menos del 10% de los episodios pudieron haber sido

prevenidos mediante el tratamiento de BA. La incidencia estimada de BA fue de 10% al 17% mensual durante el primer año posterior al trasplante (18).

### 3.3 Factores de Riesgo

En condiciones normales, el tracto urinario posee mecanismos tanto inmunológicos como no inmunológicos para la protección contra infecciones urinarias, que suelen verse afectados en pacientes con TR. Estas alteraciones se deben tanto a los medicamentos utilizados para la inducción como al mantenimiento de la inmunosupresión, con la finalidad de prevenir el rechazo renal, así como a la manipulación quirúrgica del tracto urinario, colocación de catéteres urinarios y procedimientos diagnóstico-terapéuticos durante los primeros meses posteriores al trasplante. (11)

Los factores de riesgo para IVU se clasifican como: relacionados al paciente (diabetes mellitus, anormalidades anatómicas del tracto urinario, IVU previas al trasplante) y relacionados al trasplante (tipo de inmunosupresión, tipo de donador, tiempo de permanencia de la sonda urinaria (UC) y del catéter ureteral doble-J). (13,19) La instrumentación de la vía urinaria suele ser un factor independiente para el desarrollo de IVU en pacientes RTR, así como la edad, el sexo femenino y la función retardada del injerto (15).

La relación de BA con el desarrollo de IVU se ha considerado como un factor de riesgo independiente. Un estudio prospectivo con 209 pacientes RTR identificó que el 53% de los pacientes presentaron BA durante el primer mes; sin embargo, solo 21 de 152 (14%) pacientes que presentaron IVU tuvieron un aislamiento previo por el mismo germen, además de que no hubo asociación de la BA con la disfunción del injerto (20).

### 3.4 Microbiología

Las bacterias gram negativas son los gérmenes mayormente implicados en el desarrollo de IVU, siendo *Escherichia coli* la bacteria más prevalente tanto en pacientes portadores y no portadores de TR, encontrada hasta en el 70% de los casos, seguida de otras como *Klebsiella sp.*, y *Pseudomonas aeruginosa*. Los gérmenes gram positivos, así como hongos como *Cándida sp.* suelen representar cerca del 7% y 2% respectivamente. (21)

No todos los microorganismos aislados en cultivos de orina deben considerarse como patógenos o causantes de BA. *Staphylococcus epidermidis*, *Lactobacillus sp.* así como *Gardnerella vaginalis* es poco probable que sean causantes de sintomatología urinaria. (1) La presencia de múltiples organismos debe sospechar la mala toma de muestra o contaminación, siendo necesario repetir el estudio para identificar el agente principal.

El uso y abuso de antibióticos en pacientes sin sintomatología urinaria, las terapias antimicrobianas empíricas y la pobre búsqueda de agentes participantes, ha generado un importante aumento en las resistencias bacterianas, afectando de manera similar a pacientes RTR (16).

Actualmente, uno de los principales problemas asociados a las IVU en RTR es la presencia de gérmenes multidrogo-resistentes (MDR). El estudio de cohorte RESISTRA, reportó una prevalencia de 26.3% de gérmenes productores de betalactamasas, resistencia a quinolonas del 38-45% en pacientes con *Escherichia coli*, y resistencias mayores al 20% a quinolonas en paciente con *Klebsiella sp.* y *Pseudomonas aeruginosa*. (22). Así mismo, ha generado preocupación la alta resistencia de gérmenes al TMP/SMX, reportada del 70.6% en los primeros 6 meses posteriores al trasplante, de acuerdo al estudio de Senger y cols., lo cual pudiera estar asociado a su amplio uso como medida preventiva para infección por *Pneumocystis jirovecii*. (23).

La presencia de IVU en RTR ha provocado de manera creciente la aparición de gérmenes productores de betalactamasas o carbapenemasas, lo que se ha relacionado con aumento de mortalidad y falla del injerto (24). Las múltiples hospitalizaciones previas al trasplante, el requerimiento de atención médica en casa, las estancias hospitalarias prolongadas, el ingreso a unidad de cuidados intensivos, uso previo de antibióticos o infecciones urinarias recurrentes previo al trasplante se ha identificado como factores de riesgo para la presencia de estos gérmenes (25).

Existe el cuestionamiento si genes de virulencia participan en el desarrollo de IVU's, lo que pudiera explicar que no en todos los casos los pacientes con BA desarrollen complicaciones infecciosas que eventualmente progresen a AGPN. El estudio de Coussement y cols. los aislamientos de genes de virulencia fueron similares entre los grupos de BA en comparación de aquellos que desarrollaron pielonefritis, sin embargo, la prevalencia de genes *pap* operon, relacionados con la codificación de proteínas necesarias para la producción de fimbrias P, fue significativamente diferente, por lo que los autores sugieren la adherencia bacteriana como mecanismo presente en los RTR con pielonefritis. (26).

### 3.5 Guías y recomendaciones actuales

Las guías internacionales del consorcio KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) para el manejo de receptores de TR, en donde se establecen las

recomendaciones para el manejo de IVU, recomiendan profilaxis antibiótica con TMP/SMX, en una toma diaria durante los primeros 6 meses, con un nivel de recomendación 2B (27). Debemos tomar en cuenta que hace más de una década que no se ha actualizado esta recomendación, dado a que el número de estudios y ensayos clínicos que evalúen la efectividad del tratamiento, aún permanecen escasos.

La Sociedad Americana de Trasplantes y Sociedad Americana de Cirugía de Trasplantes, en una publicación emitida en 2011 considera que no hay un consenso claro sobre el escrutinio y tratamiento de la BA durante los primeros 3 meses, sin embargo, sugiere su tratamiento durante 5 a 7 días, previo a la repetición del cultivo para descartar contaminación, evitando el tratamiento empírico y dirigiendo la terapia utilizada en base a los resultados de susceptibilidad del cultivo (8).

Por su parte, la Sociedad Internacional de Enfermedades Infecciosas (IDSA) emitió en 2019 una actualización para el diagnóstico y tratamiento de BA, en donde no se recomienda el escrutinio ni tratamiento de BA en pacientes RTR posterior al primer mes de trasplante, sin embargo, no se emite una recomendación en contra o a favor del escrutinio y tratamiento de BA durante el primer mes debido a evidencia médica es insuficiente para emitir una postura (19).

### **3.6 Estudios que evalúan tratamiento de BA**

#### **3.6.1 Estudios Retrospectivos**

Estudios retrospectivos no han logrado establecer asociación entre BA y el desarrollo de complicaciones posteriores al TR. (28, 29) En el estudio de Amari y cols. solo 4 de 233 episodios de bacteriuria progresaron a infección sintomática y solo 1 de ellos por el mismo microorganismo. La BA persistió en 46% de los episodios tratados y la resolución bacteriana espontánea ocurrió en 59% de los episodios no tratados (28), lo cual pone en duda el beneficio de tratamiento o escrutinio de BA en RTR.

Por otro lado, el estudio de Green y cols. analizó un grupo de pacientes trasplantados entre 2004 y 2010. El desenlace compuesto primario fue la hospitalización por IVU o la disminución > 25% en la tasa de filtrado glomerular a 30 días de haberse documentado la presencia de BA. De un total de 112 pacientes, 22 (19.6%) recibieron tratamiento antibiótico. El desenlace primario ocurrió en mayor proporción en pacientes que recibieron tratamiento antibiótico sin una diferencia estadística (18.2% vs 5.2%, odds ratio (OR)= 3.78, IC 95% 0.9-15). El riesgo de desarrolló de IVU después de un episodio de BA fue tres veces mayor en el grupo de tratamiento ( $p < 0.05$ ) así como un mayor número

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

de días de hospitalización a los 6 meses posteriores a haberse documentado BA ( $p < 0.026$ ). Otros desenlaces como pérdida del injerto, cambios en la creatinina sérica, urosepsis o pielonefritis fueron similares en ambos grupos (29).

### 3.6.2 Ensayos clínicos

La BA y la IVU se han asociado con la aparición de sepsis, rechazo agudo del trasplante, disfunción del injerto a largo plazo y muerte (16, 19, 26). El estudio realizado por Britt y cols. evaluó los efectos de IVU en pacientes RTR, analizando una muestra de 2469 pacientes, que fueron divididos en tres grupos: sin IVU, con IVU no recurrente y con IVU recurrente (IVU-R), demostrando como factor de riesgo la presencia de IVU-R para la peor sobrevida del paciente y del injerto, en comparación con aquellos pacientes sin infección recurrente, además de la mayor probabilidad de ser afectados por gérmenes MDR. (30)

Moradi y cols. diseñaron un ensayo clínico abierto, aleatorizado. Se seleccionaron 88 pacientes mayores a 18 años, con al menos 1 año de seguimiento posterior al TR y sin presencia de catéter o stent urinario, en quienes se tomaron urocultivos de manera rutinaria con una frecuencia mensual. El objetivo primario compuesto por episodios de bacteriuria, episodios de infección urinaria y los cambios en los niveles de creatinina, no fueron significativos entre el grupo de intervención y control. (31)

Posteriormente se llevó a cabo un estudio por Origüen y cols. en donde se reclutaron 112 RTR a partir del segundo mes del TR, con un seguimiento de cada 3 meses durante 2 años. El grupo de intervención recibió tratamiento por 3 a 7 días durante el primer episodio de BA y tratamiento de 14 días en caso de un segundo episodio de BA. No se encontraron diferencias en la incidencia de pielonefritis en el análisis por intención a tratar (7.5% vs 8.4%, OR 0.88, 95% CI 0.22-3.47) ni en el análisis por protocolo (3.8% vs 8%, OR 0.46, 95% CI 0.05-4.34). Tampoco se encontraron diferencias entre la incidencia de IVU, rechazo, Infección por *Clostridium Difficile*, colonización del trato urinario, disfunción del injerto ni mortalidad general (32).

Ante la alta prevalencia de gérmenes resistentes a TMP/SMZ, en 2018 se llevó a cabo un ensayo clínico en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) en RTR, comparando la profilaxis habitual con TMP/SMX contra fosfomicina, esta última a dosis de 3 gramos cada 10 días durante un periodo de 6 meses. El estudio fue suspendido prematuramente debido a futilidad terapéutica (33). Un nuevo ensayo clínico se realizó utilizando fosfomicina disódica intravenosa el día del trasplante, previo al retiro del catéter vesical y del catéter doble J, ambos grupos recibieron tratamiento

con TMP/SMZ como profilaxis para IVU. En dicho estudio el grupo de intervención presentó una menor proporción de IVU (7.3 vs 36.6 %,  $p=0.001$ ) sin encontrar diferencia en la incidencia de BA en ambos grupos (34).

En 2019 se publicó un ensayo clínico multicéntrico, abierto realizado en el Hospital Universitario Bellvitge-IDIBELL de Barcelona, en donde se comparó la estrategia de no tratamiento contra el tratamiento de la BA durante el primer año del trasplante, iniciando el reclutamiento a partir de que les fueran retirados los dispositivos urinarios. Se reclutaron 205 pacientes, sin encontrar diferencias en el objetivo primario de ocurrencia de pielonefritis. La resistencia a fosfomicina, amoxicilina-ácido clavulánico y la presencia de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) fue significativamente mayor en el grupo que recibió tratamiento antibiótico (35).

El estudio más reciente realizado por Coussement y cols. reclutó a 199 pacientes a partir del segundo mes posterior al trasplante renal. No se encontró diferencia significativa en la incidencia de IVU entre el grupo de tratamiento y el grupo control (27% vs 31%, Hazard ratio HR 0.83, 95% CI 0.5-1.4) (36).

Es evidente que existe una preocupación anticipada para el desarrollo de IVU en las primeras semanas posteriores al trasplante, en donde, a manera de intuición protectora poco juiciosa y sin evidencia que la sustente, se decide dar tratamiento dirigido o incluso de manera empírica a pesar de la ausencia de síntomas compatibles con infección urinaria, lo cual, lejos de disminuir la aparición de episodios sintomático aumenta el uso de antibióticos y la prevalencia de gérmenes resistentes que pudieran terminar en resultados catastróficos para los receptores de injerto por lo que es imperioso la realización de estudios que sustenten o refuten esta actitud terapéutica.

#### 4. JUSTIFICACIÓN

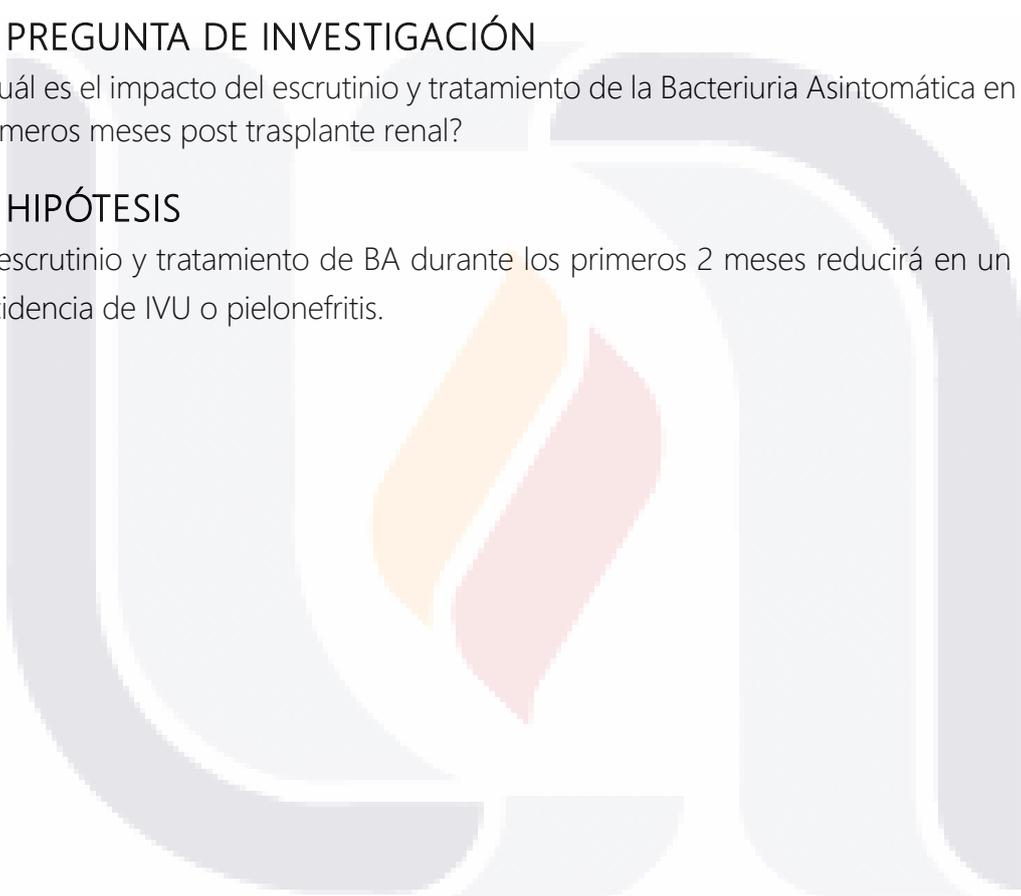
La IVU representa la principal causa de infección post TR. La BA es la afección urinaria más frecuentemente encontrada. Su prevalencia durante el primer trimestre es alta y actualmente el tratamiento de la BA no está plenamente justificado. Debido a la necesidad de evitar el abuso de antibióticos en nuestro medio, es necesario evaluar la utilidad del escrutinio y tratamiento de la BA en las primeras 8 semanas posteriores al trasplante renal. El CHMH realiza en promedio 100 a 120 trasplantes renales anualmente lo que hace factible la realización del ensayo clínico.

#### 5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el impacto del escrutinio y tratamiento de la Bacteriuria Asintomática en los dos primeros meses post trasplante renal?

#### 6. HIPÓTESIS

El escrutinio y tratamiento de BA durante los primeros 2 meses reducirá en un 10 % la incidencia de IVU o pielonefritis.



## 7. OBJETIVOS

Objetivo general:

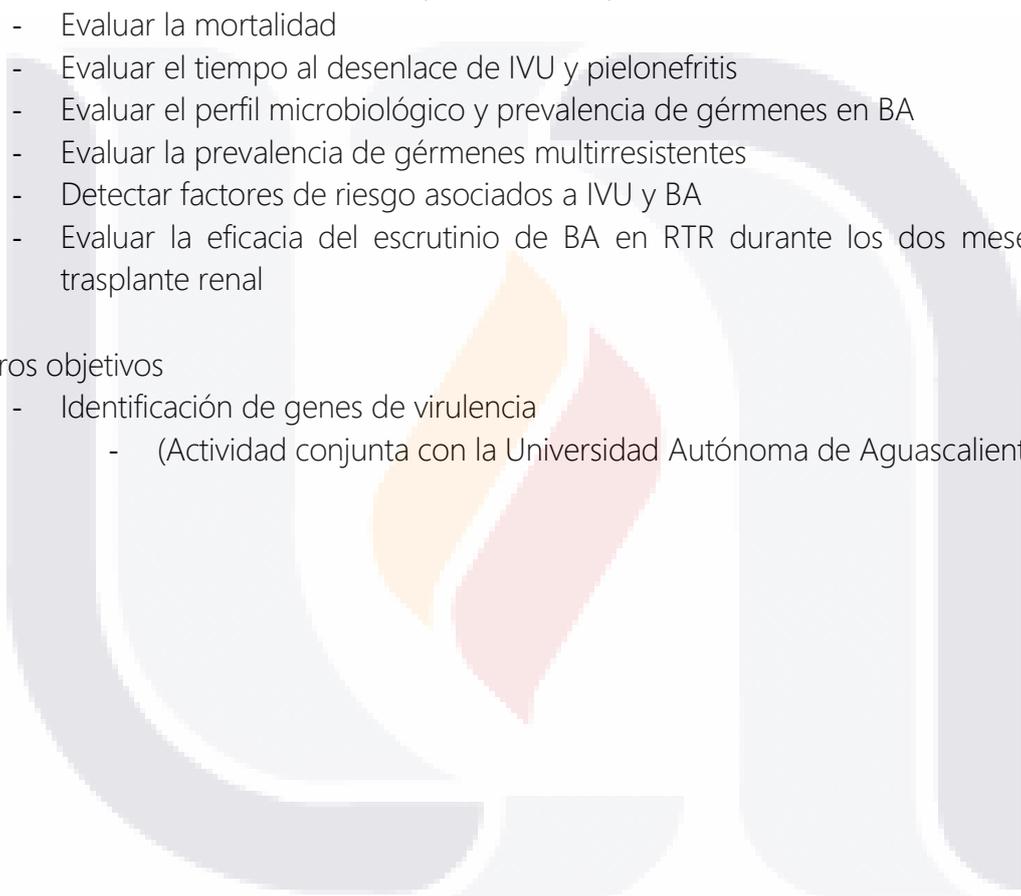
- Evaluar incidencia de un desenlace compuesto de IVU o pielonefritis, durante el seguimiento de los pacientes con BA.

Objetivos secundarios:

- Evaluar la incidencia de IVU
- Evaluar la incidencia de pielonefritis
- Evaluar la incidencia de hospitalizaciones por IVU
- Evaluar la mortalidad
- Evaluar el tiempo al desenlace de IVU y pielonefritis
- Evaluar el perfil microbiológico y prevalencia de gérmenes en BA
- Evaluar la prevalencia de gérmenes multirresistentes
- Detectar factores de riesgo asociados a IVU y BA
- Evaluar la eficacia del escrutinio de BA en RTR durante los dos meses post trasplante renal

Otros objetivos

- Identificación de genes de virulencia
  - (Actividad conjunta con la Universidad Autónoma de Aguascalientes)



## 8. METODOLOGÍA

### 8.1 Diseño del estudio

Realizamos un ensayo clínico controlado, aleatorizado, ciego simple, unicéntrico. Se reclutaron pacientes en un periodo de 2 años, a partir de junio del 2019 hasta octubre del 2021. Se comparó la eficacia del tratamiento antibiótico contra no tratamiento, para la prevención de infecciones urinarias, en pacientes receptores de trasplante renal que se detectaron con BA, durante el periodo posterior al trasplante y antes del retiro del catéter doble J, con un tiempo de máximo de seguimiento de 3 meses de duración. El objetivo primario fue un desenlace compuesto de IVU o pielonefritis. Los objetivos secundarios fueron la incidencia de IVU, incidencia de pielonefritis, incidencia de hospitalizaciones por IVU, mortalidad, tiempo al desenlace de IVU o pielonefritis, el perfil microbiológico y la prevalencia de gérmenes resistentes en BA, así como la evaluación de la eficacia del escrutinio de BA en el tiempo de seguimiento del estudio.

### 8.2 Entorno y población de estudio

El estudio fue realizado en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo (CHMH), en Aguascalientes, México en pacientes pertenecientes al programa de TR. Se seleccionaron todos aquellos pacientes receptores de injerto renal, de donadores vivo-relacionado, vivo no relacionado y cadavérico, sin importar la causa de la enfermedad renal, que fueran captados previo a la realización del trasplante y contaran con protocolo completo para la realización del trasplante y si ellos o su representante legal firmaron el consentimiento informado por escrito.

### 8.3 Criterios de exclusión previo a la aleatorización

Se excluyeron pacientes que estuvieran participando en otro ensayo clínico en donde el tratamiento de bacteriuria asintomática estuviera recomendado, aquellos con protocolo incompleto o si no firmaron el consentimiento informado por escrito.

### 8.4 Aleatorización y cegamiento de asignación

La asignación del grupo de tratamiento se realizó mediante códigos aleatorios generados por computadora. El programa asignó participantes al azar en una base 1:1 a 2 grupos paralelos en 2 brazos de tratamiento. El médico infectólogo del hospital fue el único encargado de resguardar la aleatorización y avisar al equipo de trabajo en caso de que el paciente presentara BA y requiriera inicio de tratamiento. Solo se notificó a los pacientes del grupo de intervención en caso de positividad a BA durante la primera semana posterior a la detección.

### 8.5 Intervención

Los pacientes que cumplieron los requisitos de inclusión fueron aleatorizados en dos grupos para recibir tratamiento antibiótico (grupo de intervención) o no tratamiento

(grupo control) para BA. Las muestras de urocultivo fueron tomadas en las primeras semanas posteriores al trasplante renal, en tres tiempos diferentes, posterior al retiro de la sonda urinaria, tres semanas post trasplante y antes del retiro del catéter doble J. Se revisaron con una periodicidad diaria los resultados de urocultivo de la bitácora del laboratorio institucional. En caso de detección de BA, se corroboró el grupo de asignación por el médico infectólogo, quien fue el encargado de notificar al equipo de trabajo los casos pertenecientes al grupo de intervención. El equipo de trabajo se encargó de localizar al paciente vía telefónica y se agendó una cita especial para iniciar tratamiento antibiótico dirigido, durante la primera semana posterior a la detección del urocultivo, de acuerdo a la susceptibilidad de germen causante y la recomendación por el médico infectólogo del hospital. Los pacientes con síntomas urinarios al momento de la toma de la muestra, se consideraron como positivos para IVU y se notificó al médico tratante, quien fue el encargado de tomar la decisión terapéutica, inicio de antibiótico empírico o esperar al resultado de urocultivo para inicio de tratamiento.

### **8.6 Seguimiento y evaluación de resultados**

El seguimiento clínico fue llevado a cabo por el equipo de trabajo en conjunto con el equipo médico de trasplantes desde su ingreso hospitalario previo al trasplante renal y en la consulta externa de seguimiento. Las muestras de urocultivo fueron tomadas en tres momentos: el primero momento en el postquirúrgico mediato posterior al retiro de la sonda urinaria y previo al egreso hospitalario, el segundo momento a las 3 semanas de realizado el trasplante y el tercer momento previo al retiro del catéter doble J, este último desde 1 semana previa hasta un límite del día del retiro del dispositivo urinario. En caso de que no se contemplara el retiro de sonda urinaria al egreso hospitalario, la primera toma de cultivo se difirió hasta la primera cita de seguimiento en donde se retirara la sonda, posterior al término de la cita.

Todos los pacientes fueron previamente capacitados para la toma de muestra urinaria con técnica de chorro medio y en la segunda micción posterior al retiro de la sonda urinaria en caso de ser la primera toma, así como capacitación para la detección de síntomas urinarios y notificación en caso de presentarlos. Las tomas de muestras se realizaron en días de cita de seguimiento por el servicio de trasplantes para evitar la pérdida de pacientes y falta de urocultivos. En caso que el paciente no se presentara se localizó vía telefónica para notificar la necesidad de la muestra y conocer las situaciones que impidieran el haber acudido a la cita. Al momento de la toma de muestra se interrogó de manera intencionada a los pacientes sobre síntomas urinarios y uso de antibiótico por otras razones en las semanas previas. Todos los eventos clínicos fueron registrados en una bitácora de seguimiento, la cual fue completada con datos obtenidos en el expediente clínico durante el seguimiento médico.

Las muestras de urocultivo fueron procesadas por el laboratorio del CHMH y registradas en una bitácora especial para los pacientes pertenecientes al protocolo, de manera que pudieran ser diferenciadas de muestras tomadas por indicación médica. Si los urocultivos estaban contaminados se consideraron negativos y no se repitió la toma de muestra. Para todos los episodios de BA, se registraron los microorganismos aislados y la susceptibilidad antibiótica de los mismos. Se registraron todos los antibióticos prescritos en los pacientes asignados al grupo de antibióticos, así como los antibióticos prescritos en caso de IVU u hospitalización.

### 8.7 Definiciones

Se consideraron positivos para BA los crecimientos de urocultivos de 1 microorganismo con  $> 100$  mil UFC/ml, en pacientes con ausencia de síntomas. La IVU se definió como un aislamiento de cultivo urinario de chorro medio con  $> 100$  mil UFC/ml aunado a síntomas de infección urinaria como fiebre, escalofríos, disuria, polaquiuria, tenesmo o urgencia miccional. En caso de ser solo fiebre, se buscó descartar la presencia de otros sitios infecciosos. La pielonefritis se consideró en aquellos pacientes con síntomas urinarios, asociados a dos o más de los siguientes síntomas: fiebre, dolor del injerto, respuesta inflamatoria sistémica o choque. Los cultivos contaminados fueron considerados aquellos con crecimiento de 3 o más gérmenes. En caso de *Staphylococcus Epidermidis*, en ausencia de síntomas urinarios, se consideró como muestra contaminada. Mortalidad se definió como muerte por cualquier causa durante el tiempo de seguimiento del estudio.

### 8.8 Análisis estadístico

El cálculo de la muestra fue estimado en base a una hipótesis de tratamiento superior al no tratamiento. Tomando en cuenta que los eventos de IVU se presentan en promedio un 30 % durante los primeros 3 meses post trasplante renal y tomando la fórmula de proporciones para reducir al 10% los eventos, se calculó una muestra de 62 pacientes por grupo de maniobra.

Se utilizó estadística descriptiva según el nivel de medición. Se evaluó la distribución de las variables continuas mediante prueba de Kolmogorov Smirnov. Las variables continuas de distribución normal fueron expresadas mediante media y desviación estándar, mientras que las variables de distribución anormal fueron expresadas con mediana e intervalo intercuartilar. Las variables categóricas fueron expresadas con frecuencia relativa y absoluta. Para el análisis entre grupos, las variables continuas según su distribución se utilizó prueba T de Student o U de Mann-Whitney. Las variables dicotómicas y ordinales fueron analizadas mediante prueba  $X^2$  o exacta de Fisher según corresponda. Se realizó análisis de tiempo al desenlace mediante curvas de Kaplan Meier

y la comparación entre los grupos mediante prueba de Log-rank. Un valor de p menor de 0.05 fue considerado como significativo. Fue utilizado software Microsoft Excel 2013 y STATA versión 11.1.

## 8.9 Consideraciones éticas

El estudio se llevó a cabo tomando en cuenta la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012 y Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, así como de acuerdo a el Protocolo de Estambul y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Fue aprobado por el comité de ética del CHMH el día 19 de agosto 2021 con número de aprobación 2021-R-27.

## 9. RESULTADOS

### 9.1 Población de estudio

Se seleccionaron un total de 74 pacientes, el diagrama de flujo se presenta en **Figura 1**. De los pacientes seleccionados, uno fue excluido por no contar con protocolo completo para la realización del trasplante renal. Se aleatorizaron 73 pacientes a los grupos de tratamiento, 35 pacientes fueron asignados al grupo de intervención y 38 pacientes fueron asignados al grupo control. Durante el seguimiento, dos pacientes del grupo de intervención que presentaron BA no recibieron tratamiento antibiótico al no poder ser localizados. Del grupo control un paciente se perdió en el seguimiento posterior a la inclusión en la aleatorización.

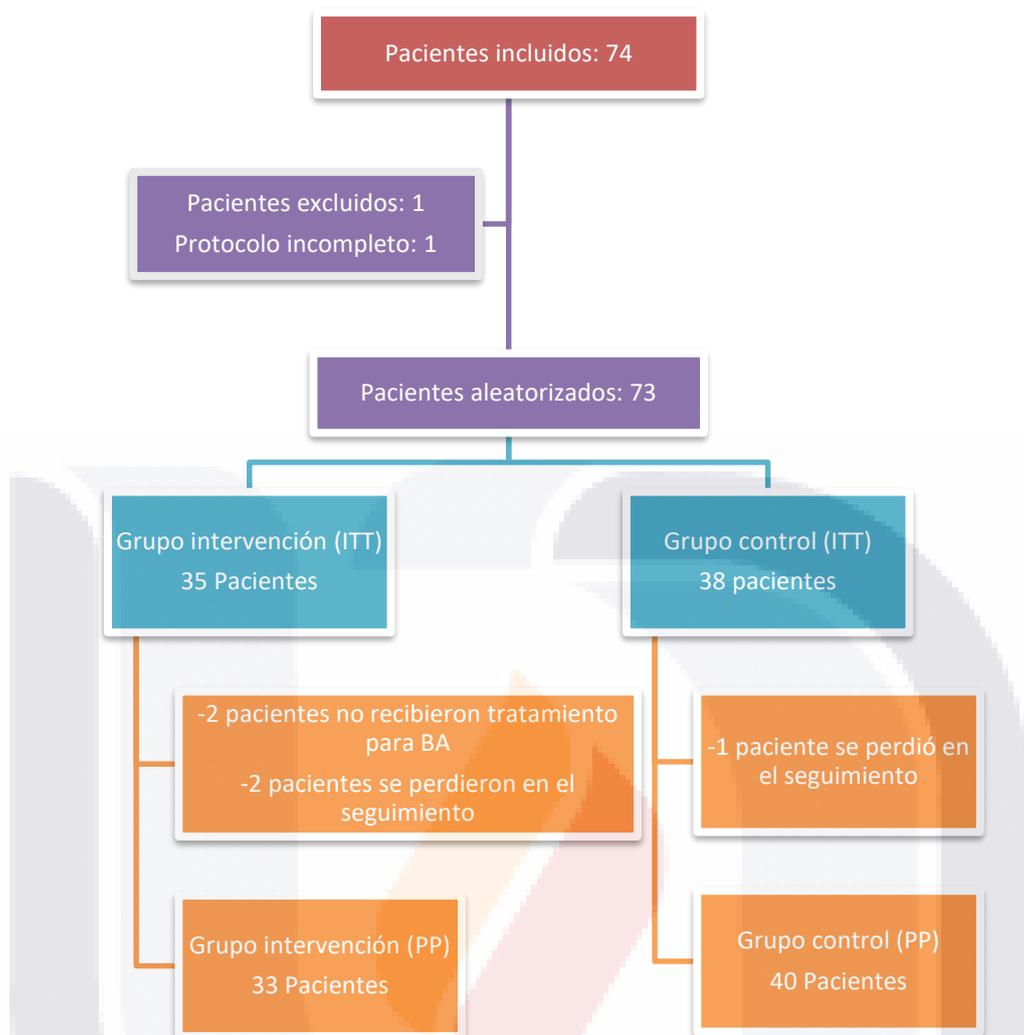


Figura 1. Diagrama de Flujo del estudio

## 9.2 Población por intención a tratar (ITT) y por protocolo (PP)

El promedio de edad fue de 29.74 años (ITT) con una desviación estándar de 10.58 años y un rango de edad de 7 a 58 años. El 36.9% de la población estudiada fueron mujeres. La enfermedad acompañante más frecuente fue la Hipertensión Arterial Sistémica (60 pacientes, 80.3%). Solo un paciente presentó Lupus Eritematoso Sistémico como causa de ERC dentro del grupo control. La causa más frecuente de ERC fue catalogada como "desconocida" (86.1%) con una mayor prevalencia en el grupo de intervención (97% vs 76.3%, p 0.01). Solo 2 pacientes (2.7%) con Nefropatía Diabética fueron sometidos a TR, y fueron incluidos en el grupo control. Posterior a la cirugía el 91.6% recibió profilaxis con tres dosis de 1 gr de Cefalotina. El 82.1% recibió la dosis de TMP/SMZ cada tercer día para prevención de infección por *Pneumocystis Jirovecii*. Más allá de la causa desconocida como responsable de ERC, no hubo diferencias significativas entre los parámetros estudiados en ambos grupos (Tabla 1). Las características fueron similares en el análisis de grupos por protocolo (Tabla 2).

Tabla 1. Características de los grupos (Análisis ITT)

VARIABLES	TOTAL (N=73)	INTERVENCIÓN (N=35)	CONTROL (N=38)	VALOR DE P
Edad (media) años, m (S)	29.7 (10.5)	29.4 (10.4)	30.2 (10.8)	0.85
Sexo femenino, n (%)	27 (36.9)	14 (40)	13(34.2)	0.60
Comorbilidades, n (%)				
- Hipertensión Esencial	60 (80.3)	30 (88.2)	30 (78.9)	0.29
- Epilepsia	3 (4.1)	2 (5.2)	1 (2.9)	1
- Diabetes Mellitus (DM)	2 (2.7)	0	2 (5.2)	0.49
Causa de ERC, n (%)				
- Causa desconocida	62 (86.1)	33 (97)	29 (76.3)	0.01
- GMN	6 (8.3)	0	6 (15.7)	0.026
- DM	2 (2.7)	0	2 (5.2)	0.49
- Otras	2 (2.7)	1 (2.9)	1 (2.6)	1
Profilaxis con Cefalotina, n (%)	66 (91.6)	31 (91.1)	35 (92.1)	0.88
Donador cadavérico, n (%)	9 (12.5)	6 (17.6)	3 (7.8)	0.29
Inducción Timoglobulina, n (%)	19 (26.3)	11 (32.3)	8 (21)	0.29
TMP/SMX profiláctico	60 (82.1)	29 (82.8)	31 (81.5)	0.38

Tabla 2. Características de los grupos (Análisis PP)

VARIABLES	TOTAL (N=73)	INTERVENCIÓN (N=33)	CONTROL (N=40)	VALOR DE P
Edad (media) años, m (S)	29.7 (10.5)	28.9	39.5	0.52
Sexo femenino, n (%)	27 (36.9)	14 (42.4)	13 (32.5)	0.38
Comorbilidades, n (%)				
- Hipertensión Esencial	60 (82.1)	28 (84)	32 (80)	0.36
- Epilepsia	3 (4.2)	1 (3.03)	2 (5)	1.0
- Diabetes Mellitus (DM)	2 (2.7)	0	2 (5)	0.49
Causa de la ERC, n (%)				
- Desconocida	63 (86.3)	32 (96.9)	31 (77.5)	0.01
- GMN	2 (2.7)	0	2 (5)	0.49
- DM	6 (8.2)	0	6 (15)	0.02
- Otras	2 (2.7)	1 (3.03)	1 (2.5)	1.0
Profilaxis con Cefalotina, n (%)	67 (91.7)	30 (90.9)	37 (92.5)	1.0
Donador cadavérico, n (%)	9 (12.3)	6 (18.1)	3 (7.5)	0.28
Inducción Timoglobulina, n (%)	19 (26)	10 (30.3)	9 (22.5)	0.59
TMP/SMX profiláctico P. J, n(%)	60 (82.1)	26 (78.7)	34 (85)	0.29

### 9.3 Cultivos urinarios

Se analizaron un total de 187 urocultivos, 53 pacientes (72.6%) completaron las tres muestras de urocultivo, 11 pacientes (15%) completaron 2 tomas de urocultivo, 6 pacientes (8.2%) completaron 1 muestra de urocultivo, y en 3 pacientes (4.1%) no se logró la toma de muestras para urocultivo. Del total de urocultivos tomados 36.9% (n=27) desarrollaron un crecimiento mayor a 100 mil UFC/ml, de estos 20 (74.1%) se consideraron como BA y 7 (25.9%) fueron secundarios a IVU al momento de la toma de muestra. Del total 3 cultivos (1.6%) fueron considerados como contaminados. El germen más frecuentemente encontrado fue *Escherichia Coli* (70%) seguido por *Klebsiella sp.*

(18.5%) y *Enterococcus sp.* (14.8%), sin diferencias entre los grupos de aleatorización. La aparición de gérmenes productores de betalactamasas y gérmenes MDR fue en un 40% y 62.9% respectivamente, sin una diferencia entre ambos grupos de estudio (Tabla 3). En el análisis por protocolo las características fueron similares sin una diferencia significativa entre los grupos de estudio (Tabla 4). No se encontraron otros gérmenes hospitalarios como *Pseudomonas Aeruginosa*, *Cándida sp.* u otros cocos gram positivos como causantes de BA.

El 60% de los pacientes que se consideraron con BA en la primera toma de cultivo, presentaron resolución bacteriana espontánea, 6 de los 8 pacientes (75%) con BA secundaria a *Escherichia Coli* BLEE en el primer urocultivo también tuvieron resolución espontánea, sin desarrollo de gérmenes hasta el final del seguimiento. Del grupo de intervención 3 de los pacientes con BA (50%) presentaron recaída de BA a pesar del tratamiento antibiótico.

Tabla 3. Perfil microbiológico (Análisis ITT)

Bacteria aislada, n (%)	Todo el grupo (N= 27)	Intervención (N=10)	Control (N=17)	Valor de P
<i>E. coli</i>	19 (70)	7 (70)	12 (70.5)	1.0
<i>E. coli</i> BLEE	11 (40)	2 (20)	9 (52.9)	0.12
<i>Klebsiella</i>	5 (18.5)	3 (30)	2 (11.7)	0.32
<i>Enterococcus</i>	4 (14.8)	0	4 (23.5)	0.26
MDR	17 (62.9)	5 (50)	12 (70.5)	0.41

Tabla 4. Perfil microbiológico (Análisis PP)

Bacteria aislada, n (%)	Todo el grupo (N= 27)	Intervención (N=9)	Control (N=18)	Valor de P
<i>E coli</i>	19 (70)	6 (66.6)	13 (72.2)	1
<i>E. coli</i> BLEE	11 (40)	2 (22.2)	9 (50)	0.23
<i>Klebsiella</i>	5 (18.5)	3 (33.3)	2 (11.1)	0.29
<i>Enterococcus</i>	4 (14.8)	0	4 (22.2)	0.26
MDR	17 (62.9)	5 (55.5)	12 (66.6)	0.68

### 9.4 Desenlace primario

Un total de 13 pacientes (17.8%, IC 95% 9.8 – 28.5) presentaron el desenlace primario de IVU o pielonefritis. Del total de pacientes con IVU, 6 pacientes (46.1%) fueron catalogados como pielonefritis. Un total de 20 pacientes (27.3%; IC 95% 17.6 – 39) desarrollaron BA, La media de BA por paciente fue de 0.41 con una desviación estándar de 0.76, la tasa de cultivos tomados por paciente fue de 2.5 con una desviación estándar de 0.81.

En el análisis por ITT la prevalencia de BA fue mayor en el grupo control (36.8% vs 17.1%; p=0.05) siendo el tratamiento antibiótico un factor protector para el desarrollo de BA, sin embargo, no hubo diferencia significativa entre la incidencia de IVU, la cual se

presentó en mayor proporción en el grupo de intervención (22.8% vs 13.1%;  $p=0.29$ ) así mismo, fue más prevalente la presencia de pielonefritis en el grupo de intervención sin diferencia entre los grupos (11.4% vs 5.2%;  $p=0.41$ ) (Tabla 5).

En el análisis por protocolo los resultados fueron similares (Tabla 6). La presencia de BA fue mayor en el grupo control con una diferencia significativa (40% vs 12.1%;  $p<0.01$ ) pero la prevalencia de IVU y pielonefritis fue mayor en el grupo de intervención sin encontrar diferencia entre ambos grupos (IVU 24.2% vs 12.5%,  $p= 0.22$ ; PN 12.1% vs 5%,  $p= 0.4$ ).

Tabla 5. Desenlaces (Análisis ITT)

VARIABLE	Total	Intervención	Control	Valor de p
Bacteriuria asintomática, n (%)	20 (27.3)	6 (17.1)	14 (36.8)	0.05
Número de BA, m (S)	0.41 (0.7)	0.31 (0.7)	0.5 (0.7)	0.10
Número de cultivos, m (S)	2.5 (0.8)	2.5 (0.8)	2.5 (0.7)	0.87
IVU, n (%)	13 (17.8)	8 (22.8)	5 (13.1)	0.29
Pielonefritis, n (%)	6 (8.2)	4 (11.4)	2 (5.2)	0.41

Tabla 6. Desenlaces (Análisis PP)

VARIABLE	Total	Intervención	Control	Valor de p
Bacteriuria asintomática, n (%)	20 (27.3)	4 (12.1)	16 (40)	0.01
Número de BA, m (S)	0.41 (0.7)	0.18 (0.5)	0.6 (0.8)	0.01
Número de cultivos, m (S)	2.5 (0.8)	2.5 (0.8)	2.5 (0.7)	0.87
IVU, n (%)	13 (17.8)	8 (24.2)	5 (12.5)	0.22
Pielonefritis, n (%)	6 (8.2)	4 (12.1)	2 (5)	0.4

### 9.5 Desenlaces secundarios

El tiempo medio de aparición de BA fue de 4 días, 20 pacientes presentaron al menos 1 episodio de BA a los 4 días (Intervalo intercuartilar ICC 4-6.5 días). Un total de 13 pacientes presentaron al menos 1 episodio de IVU, con un tiempo medio de aparición de 11 días (ICC 4-9 días). El tiempo al desarrollo de BA, graficado por curva de Kaplan-Meier, fue menor en el grupo de intervención, con una diferencia significativa, tanto en el análisis ITT (Log rank  $p= 0.04$ , HR 0.40, IC 95% 0.15 – 1.04,  $p=0.06$ ) como en el análisis por protocolo (Log Rank  $p <0.01$ , HR 0.25, IC95% 0.08 – 0.76,  $p=0.015$ ) (Figuras 2, 3). No hubo diferencia entre el tiempo al desarrollo de IVU (ITT HR 1.8, IC 95% 0.6 – 5.7,  $p= 0.26$ ; PP HR 2.1 IC 95% 0.6 – 6.5,  $p=0.18$ ) el cual se presentó de manera más temprana en el grupo de intervención (Figuras 4, 5). Tampoco hubo diferencia en el tiempo al desarrollo de pielonefritis (ITT  $p=0.31$ ; PP  $p=0.24$ ) (Figuras 6, 7).

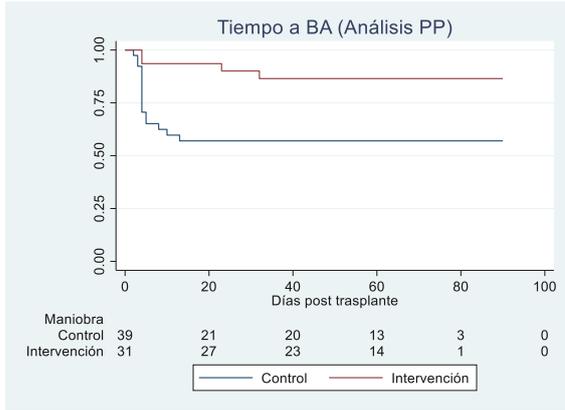


Figura 2. Tiempo a BA (PP)

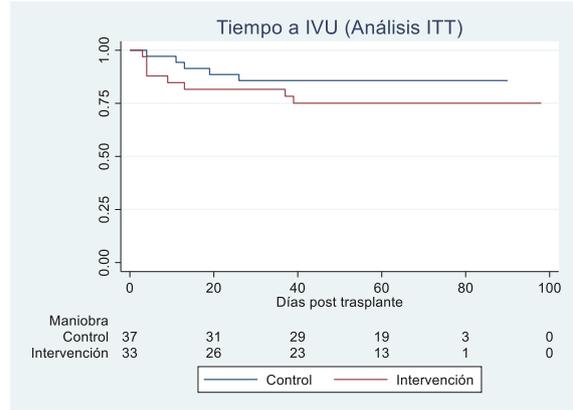


Figura 5. Tiempo a IVU (ITT)

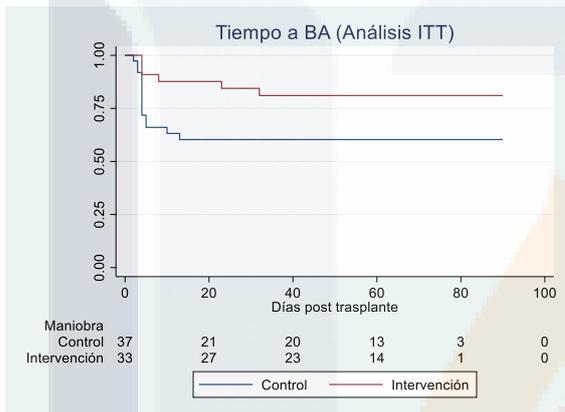


Figura 3. Tiempo a BA (ITT)

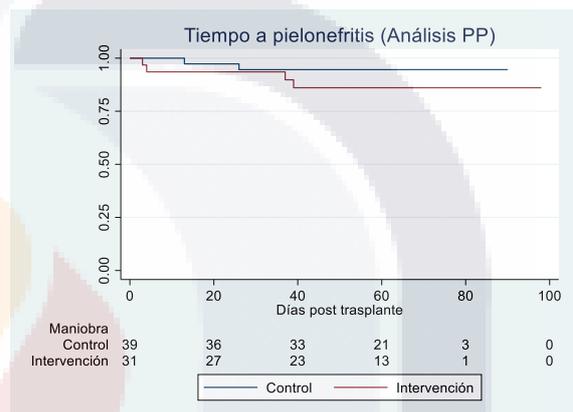


Figura 6. Tiempo a Pielonefritis (PP)

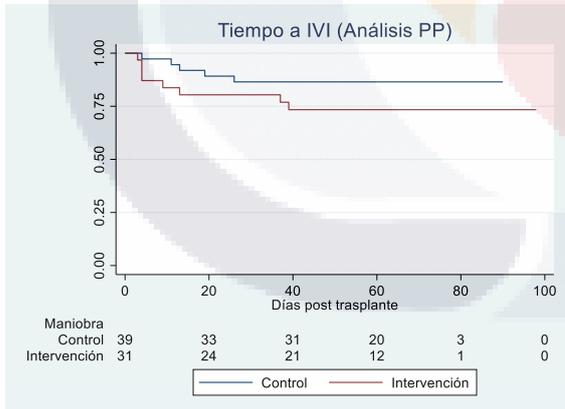


Figura 4. Tiempo a IVU (PP)

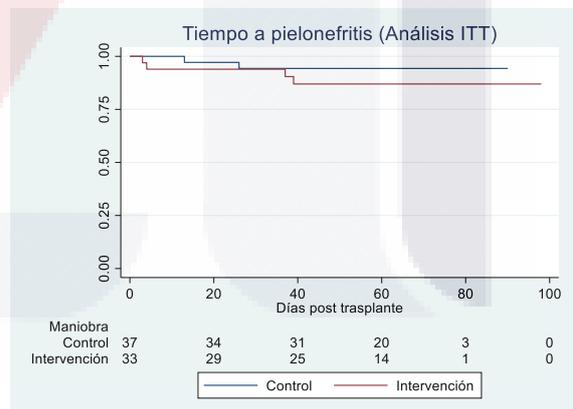


Figura 7. Tiempo a pielonefritis (ITT)

La complicación más frecuente fue diarrea, la cual fue atribuida a Ácido Micofenólico, reportada en un 7% de los pacientes. La función retardada del injerto se presentó en 11.2% de los pacientes con una distribución similar en ambos grupos. El 16.4% de los pacientes requirieron hospitalización durante su seguimiento. Otras complicaciones reportadas fueron rechazo del injerto, reimplante ureteral, sepsis, linfedema y necrosis

tubular aguda sin diferencias en ambos grupos (Tabla 7). En el análisis por protocolo las complicaciones fueron similares sin una diferencia significativa entre los grupos de estudio (Tabla 8).

Todos los pacientes que presentaron IVU recibieron tratamiento antibiótico indicado por el médico tratante de manera empírica o en base a los resultados de urocultivo tomado por indicación. Los pacientes que desarrollaron pielonefritis recibieron tratamiento hospitalario durante 7 a 14 días. De los pacientes que desarrollaron IVU por *Escherichia coli* BLEE, 3 (27.2%) no progresaron a pielonefritis. Durante el seguimiento 3 pacientes fallecieron (4.1% del total de pacientes, 50% de los pacientes con pielonefritis).

Tabla 7. Complicaciones (Análisis ITT)

VARIABLE, n (%)	Total	Intervención	Control	Valor de p
Diarrea	5 (7)	3 (8.8)	2 (5.4)	0.77
Linfedema	1 (1.4)	0	1 (2.7)	
NTA	1 (1.4)	1 (2.9)	0	
Rechazo del injerto	2 (2.8)	1 (2.9)	1 (2.7)	
Reimplante ureteral	1 (1.4)	1 (2.9)	0	
Sepsis	1 (1.4)	1 (2.9)	0	
Función retardada del injerto	8 (11.2)	4 (11.7)	4 (10.8)	1
Hospitalizaciones	12 (16.4)	8 (22.8)	4 (10.5)	
Defunción	3 (4.1)	3 (8.5)	0	0.10

Tabla 8. Complicaciones (Análisis PP)

VARIABLE, n (%)	Total	Intervención	Control	Valor de p
Diarrea	5 (7)	3 (9.1)	2 (5)	0.63
Linfedema	1 (1.4)	1 (3.03)	0	
NTA	1 (1.4)	0	1 (2.5)	
Rechazo del injerto	1 (1.4)	1 (3)	0	
Reimplante ureteral	2 (2.8)	1 (3)	1 (2.5)	
Sepsis	1 (1.4)	1 (3)	0	
Función retardada del injerto	8 (11.2)	4 (12.1)	4 (10)	1
Hospitalizaciones	15 (16.4)	8 (24.2)	4 (10)	0.56
Defunción	3 (4.1)	3 (9.1)	0	0.08

## 10. DISCUSIÓN

El presente estudio es, hasta el momento, el único en su naturaleza, evaluando por primera ocasión la utilidad del tratamiento antibiótico en los primeros meses posteriores al trasplante renal, tiempo de notable importancia por la presencia de dispositivos urinarios y un mayor número de manipulaciones de la vía urinaria, lo cual ha sido motivo de preocupación en los equipos de trasplante, dada la alta morbi-mortalidad asociada a infecciones urinarias en pacientes receptores, sin lograr obtener una evidencia sólida

para tomar decisiones. Se demuestra la futilidad del tratamiento de BA para la prevención de IVU o pielonefritis, lo cual genera la duda de si la BA es un verdadero factor de riesgo para el desarrollo de IVU, o si existen fenómenos fisiopatológicos distintos, así como factores de riesgo separables, en aquellos que presentarán BA y en quienes desarrollarán IVU o pielonefritis. En base a lo anterior, podríamos decir que tratar la BA no genera beneficio mayor a no tratarla.

Las características de ambos grupos fueron similares, a excepción de la etiología desconocida más prevalente en el grupo de intervención, sin embargo, no se logró definir un factor de inmunocompromiso que fuera importante para la aparición de infecciones urinarias, además es de destacar que en ciudades como Aguascalientes la mayor causa de ERC es desconocida (37), lo cual podría ser aplicable a territorios con características demográficas similares.

La mayoría de los estudios realizados, previos a este ensayo clínico, son de tipo observacional y en algunos los resultados han resultado controvertidos. En el estudio de Amari y cols. se evaluaron los desenlaces de 334 pacientes que presentaron BA por *Escherichia coli* y *Enterococcus faecalis*, con cuatro grupos diferentes dependiendo del grado de bacteriuria y piuria (28). Ninguno de los pacientes analizados desarrolló rechazo agudo o pielonefritis crónica. Fueron tratados un total de 101 episodios de BA (30%) siendo similar el desarrollo de IVU en relación al grupo de no intervención. Cabe destacar que este estudio evaluó a partir del primer mes de trasplante, lo cual hace aún menos equiparable con el ensayo clínico actualmente presentado, pero destacando la pobre asociación de BA con el desarrollo de IVU. Similar a este estudio, en nuestro ensayo clínico la mayoría de los pacientes con BA logró una resolución espontánea (60%) a pesar de estar colonizados por gérmenes MDR, siendo otro punto en contra del tratamiento antibiótico a pesar de la alta prevalencia de gérmenes resistentes en las infecciones urinarias post trasplante renal.

El estudio de Green y cols., de tipo cohorte retrospectiva, evaluó el desenlace primario compuesto de IVU o disminución de la tasa de filtrado glomerular  $> 25\%$ . Un total de 22 (19.6%) pacientes recibieron tratamiento antibiótico. De manera similar a nuestro estudio, la presencia de IVU fue mayor en el grupo de intervención, sin lograr una diferencia estadística (18.2% vs 5.2%, odds ratio (OR)= 3.78, IC 95% 0.9-15). Así mismo, la aparición de IVU después de un episodio de BA fue tres veces mayor en el grupo de tratamiento ( $p < 0.05$ ) (29). La mayor incidencia de episodios de IVU en pacientes del grupo de intervención, apunta a una menor fuerza de asociación entre BA e IVU. Este estudio no incluyó a población pediátrica la cual sí está contemplada en nuestro estudio, así mismo, se excluyeron RTR durante el primer mes, realizando la evaluación de los desenlaces del

1 al 12 mes post trasplante renal, además de que a los pacientes les fue retirado el catéter doble-J a las 3 semanas del trasplante, excluyendo a pacientes con persistencia del catéter doble-J, nefrostomía, catéter urinario o complicaciones mecánicas.

En el ensayo clínico que presentamos, la incidencia, así como el tiempo de aparición de BA, fue menor en el grupo de intervención, lo que, a pesar de dar beneficio en la profilaxis, no altera los resultados clínicos y, por otro lado, genera mayor exposición a antibióticos, lo que pudiera incrementar aún más la prevalencia de resistencia en gérmenes causantes de IVU en el periodo post-trasplante renal. Posiblemente los gérmenes más virulentos desencadenen una respuesta inflamatoria inicial sin una colonización del tracto urinario previo y por ello no todos los pacientes con IVU tiene un episodio de BA previa.

El ensayo clínico realizado por Origüen y cols. seleccionó 112 RTR con presencia de uno o más episodios de BA y evaluó la incidencia de pielonefritis durante el primer año de seguimiento. Similar a los estudios previos, el seguimiento se inició a partir del segundo mes del TR. No hubo diferencias en la incidencia de pielonefritis en el análisis ITT (7.5% vs 8.4%, OR 0.88, 95% CI 0.22-3.47) ni en el análisis PP (3.8% vs 8%, OR 0.46, 95% CI 0.05-4.34). (32) El seguimiento fue similar al realizado en nuestro estudio los primeros meses, con visitas semanales e interrogatorio acerca de síntomas urinarios, siendo mayor el número de cultivos, los cuales se tomaron en cada visita médica. En este estudio, a diferencia de nuestro ensayo clínico, los episodios de BA durante los primeros 2 meses fueron tratados de manera uniforme en ambos grupos.

Uno de los ensayos clínicos más similares a nuestro estudio, fue el realizado por Sabé y cols. en donde el desenlace primario fue la aparición de pielonefritis del injerto. Los pacientes con BA recibieron tratamiento durante 5 a 7 días dependiendo de la susceptibilidad y resultados del urocultivo. Un total de 102 (49.7%) pacientes fueron aleatorizados al grupo de intervención, de los cuales 41 pacientes presentaron al menos un episodio de BA. El desenlace primario ocurrió de manera similar en ambos grupos tanto en el análisis PP (4/29 grupo intervención, 3/45 grupo control, RR 2.07, p 0.31, CI 95% 0.5-8.5) así como en el análisis ITT (5/41 grupo intervención, 4/46 grupo control, RR 1.4, p 0.59, CI 95% 0.4-4.8) con una incidencia de 7.13% (35). A pesar de iniciarse el seguimiento posterior al mes de trasplante, no se incluyeron pacientes con presencia de catéter doble-J. (35). No se especifica si los pacientes incluidos al estudio presentaron episodios previos de BA y si recibieron tratamiento para el mismo, lo que pudiera alterar

la presencia de gérmenes resistentes, los cuales fueron significativamente más prevalentes en el grupo de intervención.

Es evidente que existe una preocupación anticipada para el desarrollo de IVU en las primeras semanas posteriores al trasplante, en donde, a manera de intuición protectora poco juiciosa y sin evidencia que la sustente, se decide dar tratamiento dirigido o incluso de manera empírica, a pesar de la ausencia de síntomas compatibles con infección urinaria, lo cual, lejos de disminuir la aparición de episodios sintomáticos aumenta el uso de antibióticos y la prevalencia de gérmenes resistentes que pudieran terminar en resultados catastróficos para los receptores de injerto, por lo que es imperioso la realización de estudios que sustenten o refuten esta actitud terapéutica.

Las infecciones urinarias siguen siendo una causa de preocupación médica en pacientes que reciben un injerto renal. El promover el tratamiento de BA, independientemente de los factores de riesgo, podría ocasionar peores desenlaces y posiblemente si se incrementara la muestra, se encontraría una diferencia significativa entre la mayor incidencia de infecciones respecto a aquellos en quienes no se trata la BA.

El estudio a su vez presenta deficiencias como el reclutamiento incompleto de pacientes estimados al inicio del estudio, la baja prevalencia de pacientes con diabetes mellitus o enfermedades inmunológicas, por lo que el estudio no tiene aplicabilidad en este grupo de RTR. No se alcanzó la toma de 3 muestras protocolarias en la totalidad de los pacientes y en 3 de ellos no se logró la toma de muestras, por lo que solo algunos desenlaces son menos confiables en el análisis por intención a tratar.

## **11. CONCLUSIÓN**

El escrutinio y tratamiento de BA durante los primeros meses post TR, previo al retiro del catéter doble-J no disminuye la incidencia de IVU. El tratamiento antibiótico de los episodios de BA reduce el número de episodios de BA sin embargo dicha disminución no evita la aparición de IVU. El tratamiento de BA en pacientes post TR se debe evitar.

### **Financiamiento**

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

### **Potenciales Conflictos De Interés**

Ninguno de los participantes presenta conflictos de interés. Se han revelado los conflictos que los editores consideran relevantes para el contenido del manuscrito.

## GLOSARIO

**Bacteriuria Asintomática:** Aislamiento de cultivo urinario de chorro medio con > 100 mil Unidades Formadoras de colonias (UFC)/ml de un solo germen, en ausencia de síntomas de infección urinaria como fiebre, escalofríos, disuria, polaquiuria, tenesmo o urgencia miccional.

**Infección de vías urinarias:** Aislamiento de cultivo urinario de chorro medio con > 100 mil UFC/ml aunado a síntomas de infección urinaria como fiebre, escalofríos, disuria, polaquiuria, tenesmo o urgencia miccional. En caso de ser solo fiebre, se debe descartar otro foco infeccioso.

**Pielonefritis:** Infección de vías urinarias alta con síntomas urinarios, asociados a uno o más de los siguientes síntomas: fiebre, escalofríos, respuesta inflamatoria sistémica o choque. La respuesta inflamatoria debe ser atribuida al foco urinario en caso de presentar otro foco infeccioso concomitante.

**Pielonefritis del aloinjerto:** pielonefritis que se presenta en los pacientes portadores de trasplante renal. Suele relacionarse con signos característicos de cistitis, dolor del injerto, además de inflamación sistémica urocultivos y/o hemocultivos positivos.

**MDR:** Multidrogo-resistente. Término que se utiliza cuando una cepa bacteriana es resistente al menos a uno de tres o más grupos de antibióticos activos contra la especie involucrada.

**Curación bacteriológica:** Ausencia del germen aislado dos semanas después de tratamiento antibiótico para bacteriuria asintomática o infección urinaria.

**Recaída o recurrencia:** Aislamiento del mismo germen hasta dos semanas después de tratamiento antibiótico para bacteriuria asintomática o infección urinaria.

**Reinfección:** Aislamiento del mismo u otro germen posterior a dos semanas del episodio previo de bacteriuria asintomática o infección urinaria.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Goldman JD, Julian K. Urinary tract infections in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9): e13507
2. Martins BCC, Mesquita KHC, Costa IHFD, et al. Hospital Cost of Complications After Kidney Transplant. *Transplant Proc*. 2020;52(5):1294-1298.
3. Ying T, Shi B, Kelly PJ, Pilmore H, Clayton PA, Chadban SJ. Death after Kidney Transplantation: An Analysis by Era and Time Post-Transplant. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(12):2887-2899.
4. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2019;68(10): e83-e110.
5. Trautner BW. Asymptomatic bacteriuria: when the treatment is worse than the disease. *Nat Rev Urol*. 2011;9(2):85-93. Published 2011 Dec 6.
6. Hollyer I, Ison MG. The challenge of urinary tract infections in renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2018;20(2): e12828.
7. Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, et al. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. *Clin Transplant* 2006; 20: 401-409.
8. Parasuraman R, Julian K and AST Infectious Disease Community Practice. Urinary tract infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013; 13: 327-336.
9. Chuang P, Parikh CR, Langone A. Urinary tract infections after renal transplantation: a retrospective review at two US transplant centers. *Clin Transplant*. 2005;19(2):230-235.
10. Behzad D, Hakimeh A, Hossein R, Khaledi A. A middle east systematic review and meta-analysis of bacterial urinary tract infection among renal transplant recipients; Causative microorganisms. *Microb Pathog*. 2020;148:104458.
11. Gołębiewska J, Dębska-Ślizień A, Komarnicka J, Samet A, Rutkowski B. Urinary tract infections in renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 2011;43(8):2985-2990.
12. Khosroshahi HT, Mogaddam AN, Shoja MM. Efficacy of high-dose trimethoprim-sulfamethoxazol prophylaxis on early urinary tract infection after renal transplantation. *Transplant Proc*. 2006;38(7):2062-2064.
13. Ma ZZ, Li L, Han YX, Duan YD, Wang WZ, Niu ME. Analysis of risk factors for early urinary tract infection after kidney transplantation. *Transl Androl Urol*. 2020;9(5):2211-2217.
14. Sorto R, Irizar SS, Delgadillo G, Alberú J, Correa-Rotter R, Morales-Buenrostro LE. Risk factors for urinary tract infections during the first year after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2010; 42: 280-281.
15. Figueroa-Sánchez G, Arreola-Guerra JM, Morales-Buenrostro LE. Time of presentation and antimicrobial resistance pattern of urinary tract infection in the early period after kidney transplantation. *Rev Mex Traspl* 2016; 5: 20-26.
16. Kawecki D, Kwiatkowski A, Sawicka-Grzelak A, et al. Urinary tract infections in the early posttransplant period after kidney transplantation: etiologic agents and their susceptibility. *Transplant Proc* 2011; 43: 2991-2993.

17. Origüen J, Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Ruiz-Merlo T, González E, Morales JM, et al. Progressive increase of resistance in Enterobacteriaceae urinary isolates from kidney transplant recipients over the past decade: narrowing of the therapeutic options. *Transpl Infect Dis*. 2016 Aug;18(4):575-84
18. Fiorante S, López-Medrano F, Lizasoain M, et al. Systematic screening and treatment of asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients. *Kidney Int* 2010; 78: 774-781.
19. de Souza RM, Olsburgh J. Urinary tract infection in the renal transplant patient. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4: 252-264.
20. Golebiewska JE, Debska-Slizien A, Rutkowski B. Treated asymptomatic bacteriuria during first year after renal transplantation. *Transplant Infect Dis* 2014; 16: 605–615.
21. Valera B, Gentil MA, Cabello V, Fijo J, Cordero E, Cisneros JM. Epidemiology of urinary infections in renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 2006;38(8):2414-2415.
22. Vidal E, Torre-Cisneros J, Blanes M, et al. Bacterial urinary tract infection after solid organ transplantation in the RESITRA cohort. *Transpl Infect Dis*. 2012;14(6):595-603.
23. Senger SS, Arslan H, Azap OK, Timurkaynak F, Cağır U, Haberal M. Urinary tract infections in renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 2007;39(4):1016-1017.
24. Bodro M, Sandclemente G, Lipperheide I, et al. Impact of antibiotic resistance on the development of recurrent and relapsing symptomatic urinary tract infection in kidney recipients. *Am J Transplant*. 2015;15(4):1021-1027
25. Chacón-Mora N, Pachón Díaz J, Cordero Matía E. Urinary tract infection in kidney transplant recipients. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35(4):255-259.
26. Coussement J, Argudín MA, Heinrichs A, et al. Host and microbial factors in kidney transplant recipients with *Escherichia coli* acute pyelonephritis or asymptomatic bacteriuria: a prospective study using whole-genome sequencing. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(5):878-885.
27. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9: s1-155.
28. El Amari EB, Hadaya K, Bühler L, et al. Outcome of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(12):4109-4114.
29. Green H, Rahamimov R, Goldberg E, et al. Consequences of treated versus untreated asymptomatic bacteriuria in the first year following kidney transplantation: retrospective observational study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;32(1):127-131.
30. Britt NS, Hagopian JC, Brennan DC, Pottebaum AA, Santos CAQ, Gharabagi A, et al. Effects of recurrent urinary tract infections on graft and patient outcomes after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 Oct 1;32(10):1758-1766.
31. Moradi M, Abbasi M, Moradi A, Boskabadi A, Jalali A. Effect of antibiotic therapy on asymptomatic bacteriuria in kidney transplant recipients. *Urol J*. 2005;2(1):32-35.
32. Origüen J, López-Medrano F, Fernández-Ruiz M, Polanco N, Gutiérrez E, González E, Mérida E, Ruiz-Merlo T, Morales-Cartagena A, Pérez-Jacoiste Asín MA, García-Reyne A, San Juan R, Orellana MÁ, Andrés A, Aguado JM. Should Asymptomatic Bacteriuria Be Systematically Treated in Kidney Transplant Recipients? Results From a Randomized Controlled Trial. *Am J Transplant*. 2016 Oct;16(10):2943-2953.

33. Arreola-Guerra JM, Rosado-Canto R, Alberú J, Maravilla E, Torres-González P, Criollo E, Pérez M, Mancilla E, Arvizu M, Morales-Buenrostro LE, Vilatobá-Chapa M, Sifuentes-Osornio J. Fosfomycin trometamol in the prophylaxis of post kidney transplant urinary tract infection: A controlled, randomized clinical trial. *Transpl Infect Dis*. 2018 Oct;20(5):e12980. doi: 10.1111/tid.12980. Epub 2018 Sep 10. 20.
34. Rosado-Canto R, Parra-Avila I, Tejeda-Maldonado J, et al. Perioperative fosfomycin disodium prophylaxis against urinary tract infection in renal transplant recipients: a randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(11):1996-2003.
35. Sabé N, Oriol I, Melilli E, et al. Antibiotic Treatment Versus No Treatment for Asymptomatic Bacteriuria in Kidney Transplant Recipients: A Multicenter Randomized Trial. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(6):ofz243. Published 2019 May 21.
36. Coussement J, Kamar N, Matignon M, et al. Antibiotics versus no therapy in kidney transplant recipients with asymptomatic bacteriuria (BiRT): a pragmatic, multicentre, randomized, controlled trial. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(3):398-405.
37. Gutierrez-Peña M, Zuñiga-Macias L, Marin-Garcia R, et al. High prevalence of end-stage renal disease of unknown origin in Aguascalientes Mexico: role of the registry of chronic kidney disease and renal biopsy in its approach and future directions. *Clin Kidney J*. 2021;14(4):1197-1206.
38. Falagas ME, Kastoris AC, Kapaskelis AM, Karageorgopoulos DE. Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum beta-lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 43-50.
39. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM; Infectious Diseases Society of America; American Society of Nephrology; American Geriatric Society. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 643–654.
40. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 268–281.
41. M. Haas, A. Loupy, C. Lefaucheur, C. et al. The Banff 2017 Kidney meeting Report: revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials, *Am. J. Transplant*. 18 (2018) 293–307.
42. Coussement J, Scemla A, Abramowicz D, Nagler EV, Webster AC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Feb 1;2:CD011357.
43. Wolters HH, Palmes D, Lordugin E, Bahde R, Senninger N, Hölzen JP, Keschull L. Antibiotic prophylaxis at urinary catheter removal prevents urinary tract infection after kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2014 Dec;46(10):3463-5.
44. Lo E, Nicolle L, Classen D, Arias KM, Podgorny K, Anderson DJ, et al. Strategies to prevent catheter-associated urinary tract infections in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008 Oct;29 Suppl 1:S41-50.

45. Marschall J, Carpenter CR, Fowler S, Trautner BW; CDC Prevention Epicenters Program. Antibiotic prophylaxis for urinary tract infections after removal of urinary catheter: meta-analysis. *BMJ*. 2013 Jun 11;346:f3147.
46. Robles NR, Gallego E, Anaya F, Franco A, and Valderrabano F. Antibiotic prophylaxis before kidney transplantation. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1990; 8(2): 74-77.
47. Capocasale E, De Vecchi E, Mazzone MP et al. Surgical site and early urinary tract infections in 1000 kidney transplants with antimicrobial perioperative prophylaxis. *Transplant Proc* 2014; 46(10): 3455-3458.
48. Pouladfar G, Jafarpour Z, Hosseini SA, Janghorban P, and Roozbeh J. Antibiotic selective pressure and development of bacterial resistance detected in bacteriuria following kidney transplantation. *Transplant Proc* 2015; 47(4): 1131-1135.
49. Rafat C, Vimont S, Ancel PY et al. Ofloxacin: new applications for the prevention of urinary tract infections in renal graft recipients. *Transpl Infect Dis* 2011; 13(4): 344- 352.
50. Wilson CH, Rix DA, Manas DM. Routine intraoperative ureteric stenting for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 17;(6):CD004925.
51. Patel P, Rebollo-Mesa I, Ryan E, Sinha MD, Marks SD, Banga N, et al. Prophylactic Ureteric Stents in Renal Transplant Recipients: A Multicenter Randomized Controlled Trial of Early Versus Late Removal. *Am J Transplant*. 2017 Aug;17(8):2129-2138.
52. Richards JA, Jones K, Moinuddin Z, Pettigrew GJ. Response to: Prophylactic Ureteric Stents in Renal Transplant Recipients: A Multicenter Randomized Controlled Trial of Early Versus Late Removal. *Am J Transplant*. 2017 Nov;17(11):2990.
53. Gregg JR, Kang CL, Talbot TR, Moore D, Herrell SD, Dmochowski R, Barocas DA. Symptomatic Urinary Tract Infections in Renal Transplant Recipients after Cystoscopy for Ureteral Stent Removal. *Urol Pract*. 2017 Sep;4(5):405-411.
54. Bennett CJ, Dmochowski RR, Hollenbeck BK, Pearle MS, Schaeffer AJ; Urologic Surgery Antimicrobial Prophylaxis Best Practice Policy Panel. Best practice policy statement on urologic surgery antimicrobial prophylaxis. *J Urol*. 2008 Apr;179(4):1379-90.
55. Adamska Z, Karczewski M, Cichańska L, et al. Bacterial Infections in Renal Transplant Recipients. *Transplant Proc*. 2015;47(6):1808-1812.
56. Lee JR, Bang H, Dadhania D, et al. Independent risk factors for urinary tract infection and for subsequent bacteremia or acute cellular rejection: a single-center report of 1166 kidney allograft recipients. *Transplantation* 2013; 96: 732-738.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

# ANEXOS



TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

## ANEXO A. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Escrutinio y tratamiento de Bacteriuria Asintomática post trasplante renal. Ensayo Clínico Controlado

### CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

Nombre: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Fecha actual: \_\_\_\_\_

Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_ Registro CHMH: \_\_\_\_\_ Teléfono: \_\_\_\_\_

Causa de la ERC: DM/ LES/ Poliquistosis / GN / Desconocida Otra: \_\_\_\_\_

Comorbilidades: \_\_\_\_\_

Medicamentos: \_\_\_\_\_

Historia de IVU de repetición: Si  No  No. de episodios: \_\_\_\_\_ Fecha del último episodio: \_\_\_\_\_

Alteraciones anatómicas de la vía urinaria: Si  No  Tipo de alteración: \_\_\_\_\_

Antecedente Litiasis: Si  No  Antibióticos tomados en los últimos 3 meses: \_\_\_\_\_

Trasplante Renal Previo: Si  No  TSR Previa: Si  No  Tipo de TSR: HD / DP Tiempo diálisis: \_\_\_\_\_

Tipo de Donador: DVR / DVNR / DC Edad Donador: \_\_\_\_\_ Sexo Donador: \_\_\_\_\_ Anti-HLA DSA: Si  No

Fecha del trasplante: \_\_\_\_\_ Inducción: Timoglobulina / Basiliximab Riesgo alto CMV: Si  No

Profilaxis antibiótica quirúrgica: Si  No  Nombre y dosis: \_\_\_\_\_

Tiempo de isquemia fría (min): \_\_\_\_\_ Complicaciones quirúrgicas/urológicas: \_\_\_\_\_

Otras Complicaciones: \_\_\_\_\_

Otro antibiótico durante la hospitalización: Si  No  Nombre y dosis: \_\_\_\_\_

Motivo del uso de antibiótico: \_\_\_\_\_ Profilaxis TMP/SMZ Pneumocystis: Si  No

Función Retardada del Injerto: Si  No  Días de hospitalización: \_\_\_\_\_ Días al retiro de sonda: \_\_\_\_\_

Medicamentos al Egreso: \_\_\_\_\_

Laboratorios día del alta: Hb: \_\_\_\_\_ Leucocitos: \_\_\_\_\_ Neutrófilos: \_\_\_\_\_ Linfocitos: \_\_\_\_\_ Plaquetas: \_\_\_\_\_

EGO: Densidad: \_\_\_\_\_ Leucocitos/cpo: \_\_\_\_\_ Bacterias: \_\_\_\_\_ Nitritos: \_\_\_\_\_ Creatinina: \_\_\_\_\_

Hospitalización 1 Fecha: \_\_\_\_\_ Motivo: \_\_\_\_\_

Tratamiento antibiótico: \_\_\_\_\_ Otros tratamientos: \_\_\_\_\_

Hospitalización 2 Fecha: \_\_\_\_\_ Motivo: \_\_\_\_\_

Tratamiento antibiótico: \_\_\_\_\_ Otros tratamientos: \_\_\_\_\_

Otras complicaciones (Fecha y Descripción): \_\_\_\_\_

Uso otro antibiótico en seguimiento: \_\_\_\_\_ Motivo: \_\_\_\_\_

Fecha de Retiro del Doble J: \_\_\_\_\_ Tiempo al retiro del Doble J: \_\_\_\_\_

Creat1 \_\_\_\_\_ Fecha1 \_\_\_\_\_ Creat2 \_\_\_\_\_ Fecha2 \_\_\_\_\_ Creat3 \_\_\_\_\_ Fecha3 \_\_\_\_\_

Creat4 \_\_\_\_\_ Fecha4 \_\_\_\_\_ Creat5 \_\_\_\_\_ Fecha5 \_\_\_\_\_ Creat6 \_\_\_\_\_ Fecha6 \_\_\_\_\_

ANEXO B. HOJA DE REGISTRO DE UROCULTIVOS POR PROTOCOLO

Escrutinio y tratamiento de Bacteriuria Asintomática post trasplante renal. Ensayo Clínico Controlado

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

(TOMAS DE MUESTRA POR PROTOCOLO)

**MUESTRA POST RETIRO DE SONDA** Fecha: \_\_\_\_\_

**Síntomas al momento de la toma de muestra**

Disuria: \_\_\_\_ Fiebre/Escalofríos: \_\_\_\_ Polaquiuria: \_\_\_\_ Urgencia: \_\_\_\_ Tenesmo vesical: \_\_\_\_

**Aislamiento** Bacteria: \_\_\_\_\_ Colonias: \_\_\_\_\_

**Clasificación:** Pielonefritis /Infección de vías urinarias / Bacteriuria Asintomática / Ninguna

Antibiótico prescrito: \_\_\_\_\_ Días de tratamiento: \_\_\_\_

Fecha de inicio de antibiótico: \_\_\_\_\_

**MUESTRA SEMANA 3** Fecha: \_\_\_\_\_

**Síntomas al momento de la toma de muestra**

Disuria: \_\_\_\_ Fiebre/Escalofríos: \_\_\_\_ Polaquiuria: \_\_\_\_ Urgencia: \_\_\_\_ Tenesmo vesical: \_\_\_\_

**Aislamiento** Bacteria: \_\_\_\_\_ Colonias: \_\_\_\_\_

**Clasificación:** Pielonefritis /Infección de vías urinarias / Bacteriuria Asintomática / Ninguna

Antibiótico prescrito: \_\_\_\_\_ Días de tratamiento: \_\_\_\_

Fecha de inicio de antibiótico: \_\_\_\_\_

**MUESTRA PRE RETIRO DE DOBLE J** Fecha: \_\_\_\_\_

**Síntomas al momento de la toma de muestra**

Disuria: \_\_\_\_ Fiebre/Escalofríos: \_\_\_\_ Polaquiuria: \_\_\_\_ Urgencia: \_\_\_\_ Tenesmo vesical: \_\_\_\_

**Aislamiento** Bacteria: \_\_\_\_\_ Colonias: \_\_\_\_\_

**Clasificación:** Pielonefritis /Infección de vías urinarias / Bacteriuria Asintomática / Ninguna

Antibiótico prescrito: \_\_\_\_\_ Días de tratamiento: \_\_\_\_

Fecha de inicio de antibiótico: \_\_\_\_\_

ANEXO C. HOJA DE REGISTRO DE UROCULTIVOS POR INDICACIÓN

Escrutinio y tratamiento de Bacteriuria Asintomática post trasplante renal. Ensayo Clínico Controlado

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

(TOMAS DE MUESTRA POR INDICACIÓN)

**EPISODIO 1 DE INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS**

**Síntomas al momento de la toma de muestra** Fecha de inicio de síntomas: \_\_\_\_\_

Disuria: \_\_\_\_ Fiebre/Escalofríos: \_\_\_\_ Polaquiuria: \_\_\_\_ Urgencia: \_\_\_\_ Tenesmo vesical: \_\_\_\_

**Tratamiento:** Ambulatorio / Hospitalización

**En caso de Hospitalización**

Fecha de ingreso: \_\_\_\_\_ Fecha de egreso: \_\_\_\_\_

**Fecha de urocultivo:** \_\_\_\_\_ **Bacteria:** \_\_\_\_\_ **Colonias:** \_\_\_\_\_

**Clasificación:** Pielonefritis / Infección de vías urinarias / Bacteriuria Asintomática / Ninguna

**Antibiótico prescrito:** \_\_\_\_\_ **Días de tratamiento:** \_\_\_\_ **Fecha de inicio de antibiótico:** \_\_\_\_\_

**EPISODIO 2 DE INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS**

**Síntomas al momento de la toma de muestra** Fecha de inicio de síntomas: \_\_\_\_\_

Disuria: \_\_\_\_ Fiebre/Escalofríos: \_\_\_\_ Polaquiuria: \_\_\_\_ Urgencia: \_\_\_\_ Tenesmo vesical: \_\_\_\_

**Tratamiento:** Ambulatorio / Hospitalización

**En caso de Hospitalización**

Fecha de ingreso: \_\_\_\_\_ Fecha de egreso: \_\_\_\_\_

**Fecha de urocultivo:** \_\_\_\_\_ **Bacteria:** \_\_\_\_\_ **Colonias:** \_\_\_\_\_

**Clasificación:** Pielonefritis / Infección de vías urinarias / Bacteriuria Asintomática / Ninguna

**Antibiótico prescrito:** \_\_\_\_\_ **Días de tratamiento:** \_\_\_\_ **Fecha de inicio de antibiótico:** \_\_\_\_\_

**EPISODIO 3 DE INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS**

**Síntomas al momento de la toma de muestra** Fecha de inicio de síntomas: \_\_\_\_\_

Disuria: \_\_\_\_ Fiebre/Escalofríos: \_\_\_\_ Polaquiuria: \_\_\_\_ Urgencia: \_\_\_\_ Tenesmo vesical: \_\_\_\_

**Tratamiento:** Ambulatorio / Hospitalización

**En caso de Hospitalización**

Fecha de ingreso: \_\_\_\_\_ Fecha de egreso: \_\_\_\_\_

**Fecha de urocultivo:** \_\_\_\_\_ **Bacteria:** \_\_\_\_\_ **Colonias:** \_\_\_\_\_

**Clasificación:** Pielonefritis / Infección de vías urinarias / Bacteriuria Asintomática / Ninguna

**Antibiótico prescrito:** \_\_\_\_\_ **Días de tratamiento:** \_\_\_\_ **Fecha de inicio de antibiótico:** \_\_\_\_\_

Fecha de inicio de antibiótico: \_\_\_\_\_



**CHMH**

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO**

**Escrutinio y tratamiento de Bacteriuria Asintomática post trasplante renal. Ensayo Clínico Controlado**

**FECHA DE PREPARACIÓN: 14 DE ENERO 2019**

**VERSIÓN: 1**

**Investigador principal: José Manuel Arreola Guerra**

**Dirección del investigador: José Manuel Arreola Guerra**

**Teléfono de contacto del investigador (incluyendo uno para emergencias): 449 4632049**

**Investigadores participantes: Rafael Reyes Acevedo, Mario González, Francisco Márquez**

**Nombre del patrocinador del estudio: Ninguno**

**Dirección del patrocinador: No aplica**

**Versión del consentimiento informado y fecha de su preparación: Versión 1, 14 de enero de 2019**

**INTRODUCCIÓN:**

Por favor, tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga.

Este consentimiento informado cumple con los lineamientos establecidos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la Declaración de Helsinki y a las Buenas Prácticas Clínicas emitidas por la Comisión Nacional de Bioética.

Para decidir si participa o no en este estudio, usted debe tener el conocimiento suficiente acerca de los riesgos y beneficios con el fin tomar una decisión informada. Este formato de

TE TESIS  
consentimiento informado le dará información detallada acerca del estudio de investigación que podrá comentar con su médico tratante o con algún miembro del equipo de investigadores. Al final se le invitará a que forme parte del proyecto y de ser así, bajo ninguna presión o intimidación, se le invitará a firmar este consentimiento informado.

Procedimiento para dar su consentimiento: Usted tiene el derecho a decidir si quiere participar en esta investigación, y se puede tomar todo el tiempo que requiera para considerar esta invitación. El investigador le explicará ampliamente los beneficios y riesgos del proyecto sin ningún tipo de presión y tendrá todo el tiempo que requiera para pensar, solo o con quien usted decida consultarlo, antes de decirle al investigador acerca de su decisión. Esta decisión no tendrá efecto alguno sobre su atención médica en el Instituto. Al final de esta explicación, usted debe entender los puntos siguientes:

- I. La justificación y los objetivos de la investigación.
- II. Los procedimientos que se utilizarán y su propósito, incluyendo la identificación de qué son procedimientos experimentales.
- III. Los riesgos o molestias previstos.
- IV. Los beneficios que se pueden observar.
- V. Los procedimientos alternativos que pudieran ser ventajosos para usted
- VI. Garantía para recibir respuestas a las preguntas y aclarar cualquier duda sobre los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento de la materia.
- VII. La libertad que tiene de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello se afecte su atención y el tratamiento en el Instituto.
- VIII. La seguridad de que no se le va a identificar de forma particular y que se mantendrá la confidencialidad de la información relativa a su privacidad.
- IX. El compromiso del investigador de proporcionarle la información actualizada que pueda ser obtenida durante el estudio, aunque esto pudiera afectar a su disposición para continuar con su participación.
- X. La disponibilidad de tratamiento médico y compensación a que legalmente tiene derecho, en el caso de que ocurran daños causados directamente por la investigación.

Puede solicitar más tiempo o llevar a casa este formulario antes de tomar una decisión final en los días futuros.

## INVITACION A PARTICIPAR Y DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

Estimado Sr(a). \_\_\_\_\_

El Centenario Hospital Miguel Hidalgo, a través del grupo de investigación, le invitan a participar en este estudio de investigación que tiene como objetivo: conocer la importancia del tratamiento de la bacteriuria asintomática en pacientes post operados de trasplante renal.

La duración del estudio es: 8 semanas

El número aproximado de participantes será: 122

Usted fue invitado al estudio debido a que tiene las siguientes características:

Candidato a trasplante renal

### **PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO**

Su participación en el estudio consiste en: Se tomarán muestras para cultivo de orina en días específicos de seguimiento después del trasplante.

Los procedimientos del estudio incluyen la realización de: cultivo de orina

Las responsabilidades de los participantes incluyen: acudir a sus citas programadas

### **RIESGOS E INCONVENIENTES**

Actualmente en el hospital no se realiza una búsqueda de infecciones de orina después del trasplante. En caso de encontrar bacterias sin tener fiebre u otros síntomas como ardor al orinar se puede dar tratamiento, sin embargo esto es controvertido.

### **BENEFICIOS POTENCIALES**

El buscar de manera protocolizada la presencia de infección de orina después del trasplante puede ayudar a disminuir episodios graves y hospitalizaciones. Sin embargo no esta claro el beneficio siendo posible que los pacientes reciban muchos antibióticos que no necesitan y por lo tanto provocando la presencia de bacterias resistentes a muchos antibióticos.

### **CONSIDERACIONES ECONÓMICAS**

El presente estudio no representa ningún gasto extraordinario.

### **COMPENSACION**

No se darán compensaciones económicas a los participantes del estudio

### **ALTERNATIVAS A SU PARTICIPACIÓN:**

Su participación es voluntaria. Sin embargo, usted puede elegir no participar en el estudio. En caso de no hacerlo, recibirá el tratamiento o manejo estándar para su enfermedad. Sus consultas y atención integral en el Instituto no se verían afectadas en ningún sentido si usted decide no participar.

### **POSIBLES PRODUCTOS COMERCIALES DERIVABLES DEL ESTUDIO:**

Los resultados o materiales obtenidos en el estudio serán propiedad del Centenario Hospital Miguel Hidalgo. Si un producto comercial es desarrollado como resultado del estudio, tal insumo será propiedad del Centenario Hospital Miguel Hidalgo o quienes ellos designen. En tal caso, usted no recibirá un beneficio financiero por el mismo.

### **ACCIONES A SEGUIR DESPUÉS DEL TÉRMINO DEL ESTUDIO:**

Usted puede solicitar los resultados de sus exámenes clínicos y de las conclusiones del estudio:

La investigación es un proceso largo y complejo. El obtener los resultados finales del proyecto puede tomar varios meses.

### **PARTICIPACIÓN Y RETIRO DEL ESTUDIO:**

Su participación es VOLUNTARIA. Si usted decide no participar, no se afectará su relación con el Centenario Hospital Miguel Hidalgo o su derecho para recibir atención médica o cualquier servicio al que tenga derecho. Si decide participar, tiene la libertad para retirar su consentimiento e interrumpir su participación en cualquier momento sin perjudicar su atención en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo. Se le informará a tiempo si se obtiene nueva información que pueda afectar su decisión para continuar en el estudio.

El investigador puede excluirlo del estudio si considera que no toma el tratamiento de forma correcta o que no acude a sus consultas.

El estudio puede ser terminado en forma prematura si se demuestra que el tratamiento de la bacteriuria asintomática es beneficiosa para los pacientes. Ese análisis se realizará cuando tengamos la mitad de los pacientes incluidos.

Los procedimientos que serán necesarios si usted termina su participación en el estudio son: Continuar acudiendo a sus estudios de laboratorio y visitas de seguimiento como lo ha hecho desde el trasplante y hasta antes de este estudio.

## **CONFIDENCIALIDAD Y MANEJO DE SU INFORMACIÓN**

Su nombre no será usado en ninguno de los estudios. Las muestras biológicas obtenidas no contendrán ninguna información personal y se codificarán con un número de serie para evitar cualquier posibilidad de identificación. Por disposición legal, las muestras biológicas, incluyendo la sangre, son catalogadas como residuos peligrosos biológico-infecciosos y por esta razón durante el curso de la investigación su muestra no podrá serle devuelta. Es posible que sus muestras biológicas, así como su información médica y/o genética, puedan ser usadas para otros proyectos de investigación análogos relacionados con la enfermedad en estudio. No podrán ser usados para estudios de investigación que estén relacionados con condiciones distintas a las estudiadas en este proyecto, y estos estudios deberán ser sometidos a aprobación por un Comité de Ética.

Sus muestras podrán ser almacenadas por los investigadores hasta por 2 años.

Los códigos que identifican su muestra estarán sólo disponibles a los investigadores titulares, quienes están obligados por Ley a no divulgar su identidad. Estos códigos serán guardados en un archivero con llave. Sólo los investigadores tendrán acceso a ellos.

Si bien existe la posibilidad de que su privacidad sea afectada como resultado de su participación en el estudio, su confidencialidad será protegida como lo marca la ley, asignando códigos a su información. El código es un número de identificación que no incluye datos personales. Ninguna información sobre su persona será compartida con otros sin su autorización, excepto:

- Si es necesario para proteger sus derechos y bienestar (por ejemplo, si ha sufrido una lesión y requiere tratamiento de emergencia); o
- Es solicitado por la ley.

Personal del estudio (monitores o auditores) podrán tener acceso a la información de los participantes.

Si usted decide retirarse del estudio, podrá solicitar el retiro y destrucción de su material biológico y de su información. Todas las hojas de recolección de datos serán guardadas con las mismas medidas de confidencialidad, y solo los investigadores titulares tendrán acceso a los datos que tienen su nombre. Si así lo desea, usted deberá poner en contacto con el Dr. José Manuel Arreola Guerra y expresar su decisión por escrito.

El Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo aprobó la realización de éste estudio. Dicho comité es quien revisa, aprueba y supervisa los estudios de investigación en humanos en el Instituto. En el futuro, si identificamos información que consideremos importante para su salud, consultaremos con el Comité de Ética para que decidamos la mejor forma de darle esta información a usted y a su médico. Además, le solicitamos que nos autorice recontactarlo, en caso de ser necesario, para solicitarle información que podría ser relevante para el desarrollo de este proyecto.

Los datos científicos obtenidos como parte de este estudio podrían ser utilizados en publicaciones o presentaciones médicas. Su nombre y otra información personal serán eliminados antes de usar los datos.

Si usted lo solicita su médico de cabecera será informado sobre su participación en el estudio

### **IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES:**

En caso de que usted sufra un daño relacionado al estudio, por favor póngase en contacto con \_\_\_\_\_

Si usted tiene preguntas sobre el estudio, puede ponerse en contacto con:

\_\_\_\_\_  
Si usted tiene preguntas acerca de sus derechos como participante en el estudio, puede hablar con el Presidente del Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo (Dr. Carlos Domínguez Reyes, teléfono: 449 994 6720 ext. 4734).

### **DECLARACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO**

He leído con cuidado este consentimiento informado, he hecho todas las preguntas que he tenido y todas han sido respondidas satisfactoriamente. Para poder participar en el estudio, estoy de acuerdo con todos los siguientes puntos:

Estoy de acuerdo en participar en el estudio descrito anteriormente. Los objetivos generales, particulares del reclutamiento y los posibles daños e inconvenientes me han sido explicados a mi entera satisfacción.

Estoy de acuerdo en donar de forma voluntaria mis muestras biológicas (tejido precedente de la biopsia del injerto y muestra de sangre) para ser utilizadas en este estudio. Así mismo, mi información médica y biológica podrá ser utilizada con los mismos fines.

Estoy de acuerdo, en caso de ser necesario, que se me contacte en el futuro si el proyecto requiere coleccionar información adicional o si encuentran información relevante para mi salud.

Mi firma también indica que he recibido un duplicado de este consentimiento informado.

Por favor responda las siguientes preguntas

	<b>SÍ (marque por favor)</b>	<b>NO (marque por favor)</b>
a. ¿Ha leído y entendido la forma de consentimiento informado, en su lenguaje materno?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. ¿Ha tenido la oportunidad de hacer preguntas y de discutir este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. ¿Ha recibido usted respuestas satisfactorias a todas sus preguntas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. ¿Ha recibido suficiente información acerca del estudio y ha tenido el tiempo suficiente para tomar la decisión?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. ¿Entiende usted que su participación es voluntaria y que es libre de suspender su participación en este estudio en cualquier momento sin tener que justificar su decisión y sin que esto afecte su atención médica o sin la pérdida de los beneficios a los que de otra forma tenga derecho?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. ¿Entiende los posibles riesgos, algunos de los cuales son aún desconocidos, de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g. ¿Entiende que puede no recibir algún beneficio directo de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h. ¿Entiende que no está renunciando a ninguno de sus derechos legales a los que es acreedor de otra forma como sujeto en un estudio de investigación?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i. ¿Entiende que el médico participante en el estudio puede retirarlo del mismo sin su consentimiento, ya sea debido a que Usted no siguió los requerimientos del estudio o si el médico participante en el estudio considera que médicamente su retiro es en su mejor interés?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j. ¿Entiende que usted recibirá un original firmado y fechado de esta Forma de Consentimiento, para sus registros personales?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Declaración del paciente:** Yo, \_\_\_\_\_ declaro que es mi decisión participar en el estudio. Mi participación es voluntaria. He sido informado que puedo negarme a participar o terminar mi participación en cualquier momento del estudio sin que sufra penalidad alguna o pérdida de beneficios. Si suspendo mi participación, recibiré el tratamiento médico habitual al que tengo derecho en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo y no sufriré perjuicio en mi atención médica o en futuros estudios de investigación. Yo puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos o beneficios potenciales derivados de mi participación en el estudio. Puedo obtener los resultados de mis exámenes clínicos si los solicito. Si tengo preguntas sobre el

estudio, puedo ponerme en contacto José Manuel Arreola Guerra Tel: 449 4632049. Si usted tiene preguntas sobre sus derechos como participante en el estudio, problemas, preocupaciones o preguntas, obtener información u ofrecer información sobre el desarrollo del estudio, siéntase en la libertad de hablar con el coordinador del Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo (Dr. Carlos Domínguez Reyes, teléfono: 449 994 6720 ext. 4734). Debo informar a los investigadores de cualquier cambio en mi estado de salud (por ejemplo, uso de nuevos medicamentos, cambios en el consumo de tabaco) o en la ciudad donde resido, tan pronto como sea posible. He leído y entendido toda la información que me han dado sobre mi participación en el estudio. He tenido la oportunidad para discutirlo y hacer preguntas. Todas las preguntas han sido respondidas a mi satisfacción. He entendido que recibiré una copia firmada de este consentimiento informado.

---

---

Nombre del Participante

Firma del Participante

---

Fecha

---

Coloque la huella digital del participante sobre esta línea si no sabe escribir

---

---

Nombre del representante legal (si aplica)

Firma del representante legal

---

Fecha

Nombre del Investigador  
que explicó el documento

Firma del Investigador

Fecha

Nombre del Testigo 1

Firma del Testigo 1

Fecha

Relación con el participante:

Dirección:

Nombre del Testigo 2

Firma del Testigo 2

Fecha Relación con el participante:

Dirección:

---

---

---

Lugar y Fecha:

---

**(El presente documento es original y consta de 10 páginas)**