

# **Caracterización de las infecciones bacterianas del tracto urinario en los primeros tres meses postrasplante renal.**

## **Centro de Nefrología, Hospital de Clínicas, 2018 - 2020.**

### **Autores:**

Lucía Bello<sup>1</sup> -  
Hernán Castillo<sup>1</sup>  
María Eugenia Castro<sup>1</sup> -  
Camila Rodríguez<sup>1</sup>  
Martina Wild<sup>1</sup> -

### **Tutores:**

Prof. Agdo. Dr. Marcelo Nin<sup>2</sup>, Prof. Adj. Dra. Mariana Seija<sup>2</sup>, Dr. José Santiago<sup>2</sup>, Asist. Dra. Paula Parnizari<sup>2</sup>, Prof. Adj. Dr. Martín López<sup>3</sup>, Prof. Agda. Dra. Verónica Seija<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Estudiante de carrera Doctor en Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de la República

<sup>2</sup>Centro de Nefrología, Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina, Universidad de la República

<sup>3</sup>Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina, Universidad de la República

<sup>4</sup>Departamento de Laboratorio Clínico, Facultad de Medicina, Universidad de la República

## ÍNDICE

RESUMEN .....	3
ABSTRACT.....	4
MARCO TEÓRICO.....	5
Importancia del tema.....	5
Formas clínicas de presentación .....	5
Prevalencia de infecciones del tracto urinario en el trasplante renal .....	6
Recurrencia de infecciones urinarias en el postrasplante renal.....	7
Factores de riesgo para infecciones del tracto urinario en el trasplante renal.....	7
Bacterias causantes de infecciones del tracto urinario.....	8
Resistencia antibiótica de los microorganismos .....	9
Tratamiento de las infecciones urinarias en el postrasplante renal .....	10
Infecciones del tracto urinario en la mortalidad y sobrevida del injerto en el trasplante renal .....	10
Antecedentes .....	11
OBJETIVOS .....	12
METODOLOGÍA .....	13
Población de estudio y criterios de inclusión.....	13
Diseño de estudio.....	13
Aspectos éticos.....	13
Definiciones operacionales .....	13
Procedimiento de recolección de datos .....	13
Variables recabadas.....	14
Análisis por subgrupos.....	14
Análisis estadístico.....	14
RESULTADOS.....	15
Características de la población en estudio .....	15
Presentación clínica de los episodios .....	18
Tipos de microorganismos aislados .....	18
Caracterización del primer episodio de bacteriuria asintomática o infección del tracto urinario .....	19
Mecanismos de resistencia de los microorganismos aislados.....	20
DISCUSIÓN .....	25
Fortalezas y debilidades del trabajo .....	28
CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS.....	29
REFERENCIAS.....	30
ANEXOS .....	34

## RESUMEN

**Introducción.** Las infecciones del tracto urinario (ITU) son las infecciones más frecuentes en trasplantados renales, constituyendo una de las principales causas de muerte. Es imperativo identificar el perfil de microorganismos (MO) para realizar un mejor abordaje terapéutico empírico.

**Objetivo.** Caracterizar las infecciones bacterianas del tracto urinario en los primeros tres meses postrasplante renal.

**Materiales y métodos.** Estudio de cohortes retrospectivo que incluyó a pacientes que recibieron un trasplante renal (TR) en el Centro de Nefrología del Hospital de Clínicas en el período 01/01/2018 - 01/03/2020. Se compararon tres grupos: aquellos que no tuvieron episodios, los que tuvieron únicamente bacteriuria asintomática (BA) y los que tuvieron al menos un episodio de ITU.

**Resultados.** De 104 pacientes estudiados, 21% presentó únicamente BA y 26% al menos un episodio de ITU. La obstrucción de la vía urinaria, el tiempo con catéter doble J, la reintervención y el rechazo presentaron asociación significativa con el desarrollo de BA e ITU. De los 88 urocultivos positivos, 58% fueron BA, 10% cistitis y 32% pielonefritis aguda (PNA). Los MO fueron enterobacterias en 76,2%, siendo *Klebsiella spp.* el MO más frecuente en 45,5% seguido de *E. coli* con 22,7%. Presentaron resistencia de 85% y 23% para ceftazidime, 64% y 27% para piperacilina-tazobactam, y 6% y 0% para meropenem, respectivamente. La producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) se identificó en 58% de *Klebsiella spp.* y en 10% de *E. coli*. El tiempo de hospitalización y tratamiento con plasmaféresis tuvieron asociación significativa con el desarrollo de MO productores de BLEE.

**Conclusiones.** Se evidencia la elevada prevalencia de BA-ITU en la población que recibió un TR, destacándose la alta resistencia de las enterobacterias a ceftadizime, piperacilina-tazobactam y gentamicina, lo cual haría del meropenem el mejor antibiótico profiláctico para las ITU en el postrasplante renal.

**Palabras clave:** infecciones del tracto urinario, trasplante renal, bacterias multirresistentes, resistencia antibiótica.

## ABSTRACT

**Introduction.** Bacterial infections of the urinary tract have a high incidence in kidney transplant recipients and constitute one of the main causes of death in this group. It is imperative to identify these microorganisms to carry out a better empirical therapeutic approach.

**Objective.** Characterize bacterial infections of the urinary tract in the first three months after kidney transplantation.

**Materials and methods.** Retrospective cohort study which included patients who received a kidney transplant at Centro de Nefrología, Hospital de Clínicas in the period 01/01/2018 - 01/03/2020. Three groups were compared: those who had no episodes, those with only asymptomatic bacteriuria (ASB), and those with at least one episode of UTI.

**Results.** Out of 104 patients studied, 21% had only ASB and 27% had at least one UTI episode. Urinary tract obstruction, time with double J catheter, reoperation and rejection showed a significant association with the development of ASB and UTI. Out of the 88 positive urine cultures, 58% were ASB, 10% cystitis, and 32% acute pyelonephritis. The microorganisms were enterobacteria in 76.2%, being *Klebsiella spp.* the most frequent microorganism in 45.5% followed by *E. coli* with 22.7%. Its resistance was 85% and 23% for ceftazidime, 64% and 27% for piperacillin-tazobactam, 6% and 0% for meropenem, respectively. *Klebsiella spp.* and *E. coli* presented 58% and 10% extended spectrum betalactamase (ESBL) respectively. Hospitalization time and treatment with plasmapheresis had a significant association with the development of ESBL-producing microorganisms.

**Conclusions.** This study showed the high prevalence of UTI in patients that received a kidney transplant. A considerable resistance of Enterobacteriaceae to ceftazidime, piperacilin-tazobactam and gentamicin was observed, which would make meropenem the best prophylactic antibiotic for UTI in post-kidney transplantation.

**Key words:** urinary tract infection, kidney transplantation, multidrug resistant bacteria, antibiotic resistance.

## **MARCO TEÓRICO**

### **Importancia del tema**

El trasplante renal (TR) es el tratamiento de elección de la enfermedad renal crónica (ERC) extrema en aquellos pacientes en los que está indicado, ya que mejora la calidad de vida y disminuye la mortalidad. Los cambios en la anatomía del aparato urinario determinados por el TR y la inmunosupresión requerida para evitar el rechazo del órgano, favorecen el desarrollo de complicaciones, especialmente las infecciones del tracto urinario (ITU) (1).

Las ITU tienen una elevada incidencia en pacientes que reciben un TR, son un motivo de internación frecuente y constituyen una de las principales causas de muerte en este grupo (2,3). Hasta el momento, no se ha establecido un consenso sobre si el desarrollo de ITU en los primeros meses postrasplante conlleva una menor sobrevida del injerto, aunque se ha sugerido una mayor tendencia a la disfunción del mismo (4,5). Los estudios que muestran una disminución de la sobrevida se asocian a las ITU producidas cuando el agente causal es un microorganismo (MO) multirresistente. La creciente incidencia de infecciones por esta clase de MO constituye un problema global y dinámico que obliga a reevaluar de forma continua los esquemas terapéuticos, en los que las opciones de tratamiento son limitadas (6).

En el último decenio, el número de TR realizados en el Centro de Nefrología del Hospital de Clínicas se ha incrementado considerablemente, de 18 en 2010 a 55 en el 2019 (7). Dado que el último estudio sobre ITU en TR en Uruguay data de 2014, resulta relevante realizar una actualización de los MO causantes de ITU en esta población, su susceptibilidad antibiótica y valorar sus factores de riesgo (FR) en vistas al tratamiento empírico a realizar en esta población.

### **Formas clínicas de presentación**

Se entiende por bacteriuria a la presencia de bacterias en la orina (8,9). Diversos autores consideran, dentro de las bacteriurias, dos entidades independientes: bacteriurias asintomáticas (BA) e ITU (1,10–12).

Se define BA como un recuento bacteriano monomicrobiano mayor a  $10^5$  UFC/ml en urocultivo, en ausencia de síntomas de ITU (1,10,12). Históricamente se consideraba a la BA como precursora de ITU en el postrasplante y se la trataba universalmente para evitar complicaciones graves. Sin embargo, publicaciones recientes desafían ese concepto (1,12).

Se entiende por ITU a cualquier recuento bacteriano significativo monomicrobiano en urocultivo con al menos un síntoma compatible (10). Su diagnóstico es un desafío en el TR dado que el uso de inmunosupresores, sumado a la denervación del riñón trasplantado, disminuye los síntomas típicos de presentación, pudiendo manifestarse como elevaciones asintomáticas de la creatinina (13). Las ITU pueden afectar el tracto urinario inferior o superior, tratándose de una cistitis o una pielonefritis aguda

(PNA) respectivamente. La cistitis se caracteriza por la presencia de síntomas como disuria, polaquiuria, urgencia miccional, dolor suprapúbico y hematuria (9,10). Por su parte, la PNA se caracteriza por la presencia de fiebre o escalofríos, dolor lumbar o dolor en la localización del injerto, ya que la PNA puede darse a nivel del riñón trasplantado o de los riñones nativos.

### **Prevalencia de infecciones del tracto urinario en el trasplante renal**

Las ITU son las infecciones más frecuentes en el TR (5,14). Su prevalencia varía de manera considerable entre estudios y áreas geográficas, lo cual se explica por definiciones y criterios diagnósticos inconsistentes, así como diferentes tiempos de seguimiento (15). Esto se hace especialmente evidente en las BA, cuya prevalencia depende del criterio utilizado para solicitar urocultivos en cada centro de trasplante (12). En un estudio multicéntrico realizado en 138 instituciones de 25 países de Europa en 2018, 72% de los participantes expresaron realizar cribado de BA en todos los pacientes que reciben un TR a cualquier tiempo postrasplante, mientras que 10% no lo hace (16). Cabe destacar que la incidencia de BA disminuye a medida que progresa el tiempo postrasplante, reportándose por algunos autores una prevalencia de 3% luego del segundo mes. Esto sugiere que los factores asociados a la cirugía y la intensa inmunosupresión son elementos importantes a destacar (17).

A nivel internacional, en revisiones llevadas a cabo por grupos de expertos de Barcelona, Chicago y Melbourne se reporta una prevalencia de BA e ITU en su conjunto que va del 43% al 75% (5), del 7% al 80% (1) y del 4% al 51% (12) respectivamente (Anexo 1). La mayoría de los episodios ocurren en los primeros 6 meses postrasplante, ocurriendo el 82% en los primeros 3 meses (5). Otro estudio realizado por Olenski et al., que incluyó a pacientes que recibieron un TR entre 2011 y 2016 y que fueron seguidos por 2 años postrasplante, reporta una prevalencia de 27,8% de ITU (15).

Asimismo, Ariza-Heredia et al. realizaron un estudio en el que, de los urocultivos positivos, 45% correspondieron a BA y 55% a ITU (18). Por otro lado, en el estudio SYMPHONY se buscó la reducción de eventos adversos con el uso de dosis bajas de inhibidores de calcineurina y se reportó 75% de BA y 25% de ITU en el primer año, independientemente del tipo de protocolo de inmunosupresión utilizado (19). Dentro de las ITU, la incidencia de PNA en el TR es difícil de precisar debido a la dificultad en su diagnóstico, como ya fue expresado. Fiorante et al. reportaron una prevalencia de 13% de PNA (20) y Olenski et al. 33,8% (15).

A nivel regional la bibliografía en relación a las ITU en el TR es limitada; un estudio realizado en Lima por Méndez et al. reportó una prevalencia de 28% de ITU en el período de 2002 a 2011. La mayoría de los episodios de ITU ocurrió dentro los primeros tres meses postrasplante (en 42 de los 84 receptores), con predominancia en el primer mes (21). Por otra parte, un estudio de cohorte retrospectivo realizado por Camargo et al. en 2014 en São Paulo reportó una frecuencia de ITU de 34,2% en pacientes con TR (22).

### **Recurrencia de infecciones urinarias en el postrasplante renal**

El riesgo de recurrencia (definida como dos episodios en 6 meses, o tres episodios en 1 año) es particularmente alto en el TR (1,5), y varía entre 6 y 10% (5) y 2,9% y 27% (4) a nivel internacional.

A nivel regional, Méndez et al. reportaron que de los 79 pacientes que presentaron ITU en su estudio, 39% tuvieron una ITU recurrente (21), mientras que Camargo et al. reportaron 44% de recurrencia (22). Diversos estudios han informado que entre el 4% y el 72% de los pacientes que desarrollan una ITU pasarán a desarrollar una ITU recurrente (1) (Anexo 1).

### **Factores de riesgo para infecciones del tracto urinario en el trasplante renal**

Los FR para ITU en el TR se pueden clasificar en tres categorías principales: factores preoperatorios, intraoperatorios y postoperatorios (Figura 1). Dentro de los factores preoperatorios o del paciente, se identifican: sexo femenino, edad avanzada, diabetes mellitus, tratamiento inmunosupresor, infección urinaria previa al trasplante, anomalías del tracto urinario, reflujo vesicoureteral (RVU), poliquistosis renal, embarazos previos y diálisis prolongada (5,23).

Con respecto a los factores intraoperatorios, se incluyen: trasplante con un donante fallecido en comparación con donante vivo, tiempo de isquemia fría (TIF), uso de catéter doble J, presencia de uréteres dobles, ausencia de esfínter entre el uréter trasplantado y la vejiga, solución de perfusión del injerto contaminada y, por último, retrasplante (5,22,23).

Dentro de los factores postoperatorios, se identificaron: inmunosupresión excesiva (resaltan el uso de anticuerpos depletores de linfocitos, azatioprina, micofenolato de mofetilo), disfunción y rechazo del injerto, infección concomitante por citomegalovirus (CMV), procedimientos urológicos invasivos, como cateterización de la vía urinaria prolongada y colocación prolongada de stent ureteral (1,5,9,23,24).

Por otra parte, dentro de los FR para ITU recurrente, destacan el sexo femenino, diabetes mellitus, infección por CMV, reflujo vesicoureteral, malformaciones urológicas en el riñón trasplantado, y retrasplante. Recientemente, dos estudios observacionales han mostrado que las ITU por bacterias multirresistentes son un FR para recurrencia (4). Asimismo, en los últimos años se ha descrito la presencia de reservorios de bacterias intracelulares que pueden determinar ITUs recurrentes (1).



**Figura 1: Factores de riesgo de ITU en el TR**

### **Bacterias causantes de infecciones del tracto urinario**

Las bacterias causantes de ITU pueden ser clasificadas según su morfología y tinción Gram. Entre ellas se encuentran los bacilos Gram negativos (BGN) y los cocos Gram positivos (25). Dentro de los BGN es posible diferenciar a aquellos que son quimioorganotrofos, es decir, que poseen metabolismo fermentativo, y aquellos que no lo poseen (26).

En los BGN fermentadores se destaca la familia de las Enterobacteriaceae (enterobacterias). Las enterobacterias comprenden un número muy variado de géneros y especies bacterianas cuyo hábitat natural es el tubo digestivo. Se desarrollan en presencia o en ausencia de oxígeno, es decir que pueden ser aerobias-anaerobias facultativas, y no son exigentes desde el punto de vista nutricional. Son catalasa positivas y oxidasa negativas; y reducen los nitratos a nitritos. Dentro de esta familia de MO se encuentran *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus mirabilis*, entre otros (26).

Dentro de los BGN no fermentadores es posible encontrar MO pertenecientes a diferentes familias y otros géneros de incierta clasificación. Entre ellos se destacan *Pseudomonas spp.* y *Acinetobacter spp.* En general no poseen grandes atributos de virulencia demostrables, por lo que no suelen producir enfermedad en el individuo sano, pero pueden comportarse como oportunistas en inmunodeprimidos (26).

Dentro de los cocos Gram positivos se encuentran diversas familias y géneros, entre ellos *Enterococcus spp.* (enterococos). Los enterococos crecen en medios aerobios y anaerobios, en un amplio intervalo de temperaturas y valores de pH. Son catalasa negativos. La glucosa es fermentada con ácido L-láctico como producto terminal predominante (son bacterias ácido-lácticas), lo cual los distingue de la mayoría de los cocos Gram positivos (27).

A nivel mundial, múltiples revisiones entre 2017 y 2020 sobre ITU en el postrasplante renal reportaron que los MO más frecuentes que causan ITU son los BGN, representando hasta 70% de las etiologías. *E. coli* es el MO más frecuentemente aislado, seguida por *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Proteus mirabilis* (4,5,12,23). Chacón-Mora et al. y Bodro et al. concluyeron que la incidencia de ITU causada por bacterias multirresistentes ha aumentado progresivamente durante la última década (4,5).

A nivel regional, en el estudio peruano de Méndez et al. se encontró que los BGN fueron responsables del 94% de las ITU, siendo *E. coli* (77 %) y *Klebsiella pneumoniae* (11%) las especies predominantes (21). Camargo et al. también reportaron un predominio de *E. coli* y *K. pneumoniae*, y además se identificaron *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae* y *Acinetobacter baumannii* (22).

La bacteriemia se define como la presencia de bacterias en la sangre, independientemente de su magnitud, persistencia o respuesta que provoca en el huésped. La misma es más frecuente en la

población inmunodeprimida (26). Coussement et al. reportan una prevalencia de 19 a 45% de bacteriemia en los pacientes con ITU en el postrasplante renal (12).

### **Resistencia antibiótica de los microorganismos**

El aumento de la resistencia bacteriana a antibióticos es uno de los desafíos más importantes en el campo de la medicina. Los organismos multirresistentes determinan mayor uso de recursos debido a estancias hospitalarias prolongadas y aumento de los costos en salud (28).

La resistencia antibiótica es la capacidad de un MO para resistir los efectos de un antibiótico. Se entiende por MO multirresistente (MDR) a aquel con resistencia a por lo menos tres clases de antimicrobianos a la que se esperaría que fuera susceptible. Se entiende por MO extensamente resistente (XDR) a aquel en el cual únicamente quedan una o dos opciones de antimicrobianos frente a los cuales el MO es susceptible (10).

Los mecanismos de resistencia mediados por la producción de betalactamasas tienen especial importancia en las ITU. Las betalactamasas son enzimas que inactivan a los antibióticos betalactámicos. Dentro de ellas existen las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y las carbapenemasas, siendo de gran importancia dentro de estas últimas la carbapenemasa de *Klebsiella pneumoniae* (KPC) (29). La incidencia de las BLEE y KPC viene en aumento en los receptores de TR (30).

Las BLEE son enzimas que, fenotípicamente, se caracterizan por conferir resistencia a penicilinas y cefalosporinas, pudiendo incluir a las de tercera y cuarta generación. Las cepas que producen BLEE son resistentes a todos los antibióticos betalactámicos con la excepción de los carbapenems, las cefamicinas y algunas combinaciones de betalactámicos con inhibidores de betalactamasas (30,31). Las bacterias productoras de carbapenemasas son menos frecuentes que las BLEE. Las carbapenemasas son enzimas que se caracterizan por conferir resistencia a los antibióticos betalactámicos, incluyendo carbapenems, dejando pocas alternativas terapéuticas. No son inhibibles por los inhibidores de betalactamasas como ácido clavulánico o tazobactam (32).

Los reportes de prevalencia de MO productores de BLEE en pacientes que recibieron un TR varían de 12 a 53% en la literatura internacional. Pinheiro et al. realizaron un estudio en el que compararon la prevalencia de MO productores de BLEE en un grupo en el período de 2003 a 2005, con otro grupo en el período del 2005 a 2008, y establecieron un aumento de 13,7% en la prevalencia de BLEE en el segundo grupo con respecto al primero (15,30). En un metaanálisis realizado por Alevizakos et al., se estableció que uno de cada diez pacientes que recibieron un TR desarrollaron ITU causada por enterobacterias productoras de BLEE. Estos pacientes tienen un riesgo 2,75 veces mayor de recurrencia. La proporción de pacientes que recibieron TR con ITU causada por enterobacterias productoras de BLEE fue de 2% en Norteamérica, 5% en Europa, 17% en Sudamérica y 33% en Asia (33).

A nivel regional, Méndez et al. reportaron una prevalencia de 37% de MO productores de BLEE, siendo *Klebsiella spp.* quien ofreció mayor tasa de resistencia (65%), seguida por *E. coli* (38%) (21).

### **Tratamiento de las infecciones urinarias en el postrasplante renal**

Los pacientes que tienen ITU deben recibir antibioticoterapia empírica. Los factores a tener en cuenta a la hora de determinar la cobertura empírica incluyen la epidemiología local de la resistencia, la susceptibilidad en ITU previas en el paciente, la gravedad de la enfermedad (es decir, necesidad de terapia intravenosa), los antibióticos administrados recientemente y las alergias medicamentosas. Clásicamente se ha establecido que para que un antibiótico pueda ser utilizado como terapia empírica, la resistencia local debe ser menor a 20% (34). Una vez que los resultados de susceptibilidad están disponibles, la terapia debe cambiarse para reflejar el patrón de resistencia del MO aislado manteniendo al mismo tiempo el espectro más estrecho para evitar resistencia futura (1).

El Programa de Optimización de Antimicrobianos (PROA) del Hospital de Clínicas considera que la ITU en los primeros 60 días postrasplante renal es complicada. Se especifica un plan de tratamiento distinto para los pacientes con FR para MDR y sin FR para los mismos. Los FR mencionados son: internación reciente, consumo de antibióticos en los últimos 3 meses, entre otros. En el caso de los pacientes sin FR para MDR se plantea comenzar el tratamiento con ceftriaxona. En cambio, en los pacientes con FR se plantea comenzar el tratamiento con piperacilina-tazobactam, pudiendo asociar a dicho tratamiento amikacina. Si bien la amikacina es recomendada por las guías, cabe destacar que la misma es un aminoglucósido y como tal, presenta potencial nefrotoxicidad (35,36).

En el protocolo del Centro de Trasplante del Hospital de Clínicas está establecido que frente a una ITU en los primeros tres meses postrasplante renal se realice tratamiento empírico con meropenem. En el caso de las BA, si bien históricamente se realizaba su tratamiento para evitar el riesgo de desarrollar PNA, en la actualidad sólo se realiza en los primeros tres meses postrasplante renal (1).

### **Infecciones del tracto urinario en la mortalidad y sobrevida del injerto en el trasplante renal**

Con respecto a la mortalidad, Jackson et al. realizaron un estudio retrospectivo que incluyó a 141.000 pacientes y determinaron un riesgo de muerte de 2,2 veces en pacientes que tuvieron ITU (3). Por otra parte, la relación entre ITU y la sobrevida del injerto en pacientes trasplantados renales es un tema controversial. Hasta el momento no hay consenso establecido sobre si el desarrollo de ITU en el trasplantado renal conlleva a una mayor pérdida del injerto (4,5).

Abbott et al. concluyeron que la infección urinaria tardía, a partir de los 6 meses postrasplante, se asoció independientemente con un mayor riesgo de muerte y pérdida del injerto (37). Giral et al. encontraron que el desarrollo de PNA del injerto durante los primeros tres meses postrasplante fue perjudicial para la función del injerto y Fiorentino et al. observaron que las ITU no tratadas en los primeros tres meses postrasplante aumentan significativamente el riesgo de rechazo del injerto (5,23).

Rodríguez Sánchez et al. realizaron un estudio de cohortes en 2020 que evidenció una disminución del filtrado glomerular en aquellos pacientes que presentaron al menos un episodio de ITU en el postrasplante (38).

Por otra parte, en la literatura también hay estudios que sostienen que la ITU no tiene impacto en la función del injerto. Fiorante et al. reportaron 25 episodios de PNA del injerto entre 189 pacientes trasplantados y no encontraron ninguna relación entre el desarrollo de ITU y disfunción del injerto (20). Más recientemente, Ariza et al. no encontraron un empeoramiento de la función renal en pacientes sin ITU en comparación con los pacientes que desarrollaron al menos un episodio de ITU en el primer año postrasplante (4).

Por otra parte, con respecto a las ITU recurrentes y la sobrevida del injerto, Chacón-Mora et al. reportaron que no habría un impacto significativo, mientras que Rodríguez et al. encontraron que los pacientes con ITU recurrente tienen peor función del injerto y sobrevida global en comparación con pacientes sin ITU y con ITU aislada (4,38).

### **Antecedentes**

En Uruguay, Medina et al. caracterizaron las infecciones bacterianas en pacientes que recibieron un TR y reno-páncreas entre 1987 y 2010 e identificaron que el foco más frecuente fue el urinario, comprendiendo 58,7% del total (6). Más recientemente, Frantchez et al. realizaron un estudio retrospectivo observacional en el que analizaron las ITU de todos los pacientes trasplantados entre 2012 y 2014 en el Centro de Nefrología del Hospital de Clínicas durante los primeros 6 meses postrasplante (7). Se encontró que 62% presentó un urocultivo con recuento bacteriano significativo. De estos pacientes, 52% tuvo un episodio de ITU, 31% dos episodios y 17% tres episodios en los 6 meses de seguimiento, concluyendo que hubo recurrencia en el 48% de los casos. De los episodios de ITU 66% correspondieron a BA y 34% a ITU. De estas últimas, 76% fueron PNA y 24% cistitis aguda (7).

Asimismo, reportó que los MO aislados fueron enterobacterias en el 80%, cocos Gram positivos en el 10% y BGN no fermentadores en el 10%. Cabe destacar que de las enterobacterias, 51% correspondió a *Klebsiella spp.* y 29% a *E. coli*. En el primer episodio de ITU, el 65% de los BGN fueron MDR o XDR (no se reporta el detalle de cada uno) lo que evidencia la dificultad en la elección de la terapia antimicrobiana empírica. Meropenem e imipenem se mantuvieron sensibles en el 88% de los casos y amikacina en el 71% (7).

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

- Caracterizar las infecciones bacterianas del tracto urinario en los primeros tres meses postrasplante renal.

### **Objetivos específicos**

- Comparar la prevalencia de bacteriuria asintomática, cistitis y pielonefritis en los primeros tres meses postrasplante renal.
- Evaluar factores de riesgo para infecciones del tracto urinario en los primeros tres meses postrasplante renal.
- Analizar los microorganismos causantes de infecciones del tracto urinario en los primeros tres meses postrasplante renal.
- Conocer la prevalencia de microorganismos multirresistentes en infecciones del tracto urinario en los primeros tres meses postrasplante renal.

## **METODOLOGÍA**

### **Población de estudio y criterios de inclusión**

Se consideró como población de estudio a todos los pacientes que recibieron un TR en el Centro de Nefrología del Hospital de Clínicas en el período 01/01/2018-01/03/2020. Los criterios de inclusión fueron: haber recibido un TR en el Centro de Nefrología del Hospital de Clínicas en el período 01/01/2018-01/03/2020, haber tenido un seguimiento por tres meses y haber firmado el consentimiento para el uso de datos personales en evaluaciones de resultados sanitarios.

### **Diseño de estudio**

Estudio observacional de tipo cohorte retrospectivo.

### **Aspectos éticos**

En el momento de realización del trasplante, los pacientes firman un consentimiento informado que habilita al uso de datos de seguimiento clínico por parte del Fondo Nacional de Recursos y entidades académicas avaladas, con fines de investigación. Se obtuvo información de registros médicos y del registro del Departamento de Laboratorio Clínico. Se utilizó una clave de entrada para el acceso. El manejo de la información se realizó en estricta confidencialidad. El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital de Clínicas (N° de registro MSP 783581).

### **Definiciones operacionales**

Se definió bacteriuria asintomática (BA) como cualquier recuento bacteriano monomicrobiano mayor o igual a  $10^5$  UFC/ml en urocultivo en ausencia de síntomas.

Se definió infección del tracto urinario (ITU) como cualquier recuento bacteriano significativo monomicrobiano en el urocultivo con al menos un síntoma compatible. Dentro de éstas, se realizó la distinción entre cistitis y pielonefritis aguda (PNA). Se definió cistitis como la infección del tracto urinario bajo con síntomas compatibles como disuria, aumento de frecuencia o urgencia miccional. Se definió PNA como la infección del tracto urinario alto con síntomas compatibles como fiebre o dolor lumbar y/o en el injerto. También se consideró como criterio diagnóstico de PNA un aumento de creatinina sérica mayor a 0,3 mg/dL que mejora con el tratamiento antibiótico.

Se definió recaída como la recurrencia de la ITU por el mismo MO dentro de los primeros 14 días de terminado el tratamiento antibiótico. Se definió reinfección como la recurrencia de la infección urinaria por el mismo u otro MO luego de 14 días de terminado el tratamiento antibiótico.

### **Procedimiento de recolección de datos**

Se utilizaron datos microbiológicos y las historias clínicas de pacientes que recibieron un TR en el Centro de Nefrología del Hospital de Clínicas. La información para la caracterización de la muestra fue facilitada por integrantes del equipo de trasplante del Hospital de Clínicas.

### **Variables recabadas**

De laboratorio: Dentro de las variables cualitativas se recabaron MO encontrado, clase del MO, mecanismo de resistencia y perfil de resistencia antibiótica.

Variables clínicas: Dentro de los datos demográficos de los pacientes se recabaron variables cualitativas (sexo) y variables cuantitativas (edad).

Dentro de la información del pretrasplante se recabaron variables cualitativas (etiología de la ERC extrema, presencia de diabetes mellitus, obstrucción de la vía urinaria y reflujo vesicoureteral (RVU)).

Dentro de la información del trasplante se recabaron variables cualitativas (donante vivo o cadavérico, uso de profilaxis antibiótica intraoperatoria, presencia de catéter doble J y colocación de sonda vesical (SV)) y variables cuantitativas (tiempo de isquemia fría (TIF)).

Dentro de la información del postrasplante se recabaron variables cualitativas (uso de profilaxis antibiótica al alta, caracterización de ITU (BA, cistitis o PNA), bacteriemia durante ITU, ingreso a Centro de Terapia Intensiva (CTI) durante ITU, presencia de insuficiencia renal aguda (IRA) en ITU, terapia inmunosupresora (tacrolimus, ciclosporina, micofenolato o tacrolimus-micofenolato), reintervenciones, reimplante ureteral, obstrucción de la vía urinaria, autocateterismo, reinfección o recaída y presencia de episodios de rechazo agudo y su tratamiento) y variables cuantitativas (tiempo a primera ITU, número de episodios de ITU por paciente, tiempo a retiro de catéter doble J, tiempo a retiro de SV).

### **Análisis por subgrupos**

Se compararon tres grupos de pacientes: aquellos que no tuvieron episodios (ni BA, ni ITU) los que tuvieron únicamente BA y los que tuvieron al menos un episodio de ITU.

### **Análisis estadístico**

El análisis estadístico se realizó utilizando el paquete estadístico SPSS 25. Para evaluar la normalidad de las variables se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cuantitativas se valoraron con media y desvío estándar o mediana y rango intercuartílico (RIQ) según correspondiera. Las variables cualitativas se analizaron utilizando tablas de contingencia y el estadístico  $\chi^2$  o test de Fisher según la indicación. Para la comparación de los diferentes grupos de variables cuantitativas se utilizó test de Student (dos muestras independientes) o ANOVA (en caso de comparaciones múltiples) con la corrección de Bonferroni. Para el análisis de variables con distribución no normal se utilizó el test de U-Mann-Whitney (en caso de 2 grupos) o Kruskal-Wallis (en caso de comparaciones múltiples). Se consideró como significativo un valor  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

### Características de la población en estudio

De un total inicial de 107 pacientes trasplantados en el Instituto de Medicina Altamente Especializada (IMAE) del Centro de Nefrología del Hospital de Clínicas en el período 01/01/18-01/03/20, tres no cumplieron los criterios de inclusión (fallecieron en el postrasplante inmediato y por tanto, no se completó el seguimiento por tres meses). Por consiguiente, fueron considerados en este estudio 104 pacientes (Figura 2).

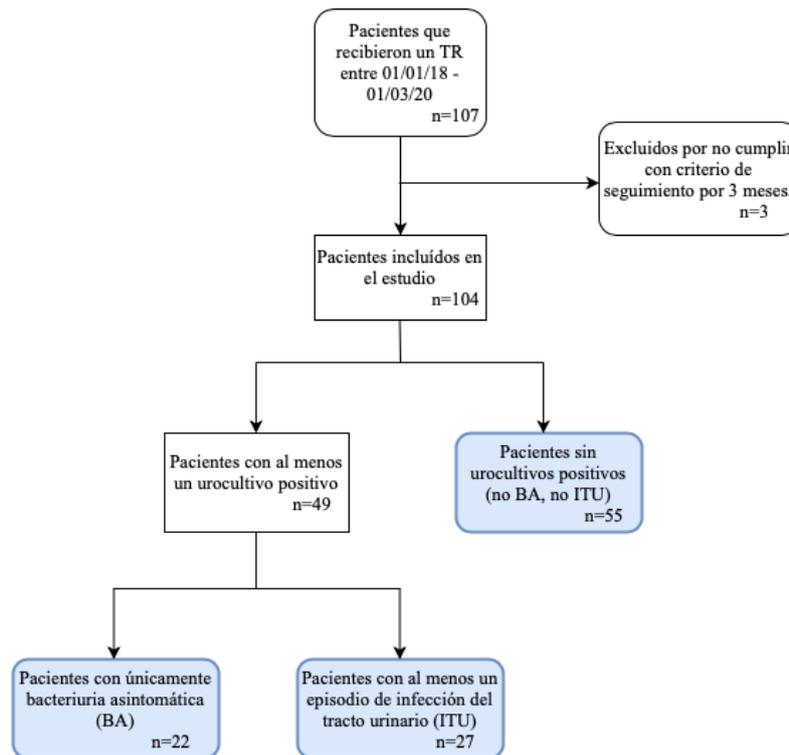


Figura 2: Flujograma de pacientes

Se compararon tres grupos de pacientes: aquellos que no tuvieron episodios (ni BA, ni ITU) los que tuvieron únicamente BA y los que tuvieron al menos un episodio de ITU. 55 pacientes (52,9%) no tuvieron episodios de ITU ni BA, 22 pacientes (21,1%) únicamente tuvieron uno o más episodios de BA y 27 pacientes (26%) tuvieron al menos un episodio de ITU en los primeros tres meses postrasplante renal.

De los 27 pacientes que tuvieron al menos un episodio de ITU, la mayoría (n=19) tuvieron un único episodio; mientras que aproximadamente un tercio (8 de los 27) tuvieron dos o más episodios de ITU. 5 de estos 27 pacientes tuvieron un episodio de BA previo a la ITU.

La media de edad fue de  $44,69 \pm 13,31$  años; sin diferencias entre los grupos. 37 fueron de sexo femenino y 67 fueron de sexo masculino, aunque se destaca que los grupos con BA e ITU tuvieron mayor proporción de mujeres que el grupo sin episodios (40% vs 30%), sin diferencias significativas.

La diabetes mellitus no mostró diferencias relevantes entre los grupos. La etiología de ERC más frecuente fue la glomerulopatía (36,5%) en todos los grupos; siendo la nefropatía túbulo-intersticial más frecuente en los grupos de BA e ITU. El tipo de donante más frecuente fue el cadavérico en todos los grupos, aproximadamente entre 80 a 90%. El TIF fue mayor en el grupo de pacientes con BA e ITU, si bien esta diferencia no fue significativa.

Con respecto a las alteraciones anatómicas o funcionales de la vía urinaria, el RVU fue más frecuente en los pacientes con BA e ITU, con respecto a los pacientes sin episodios (13,6%, 11,1% y 1,8% respectivamente), aunque dichas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Asimismo, se observó una mayor prevalencia de BA e ITU en los pacientes con obstrucción alta y baja de la vía urinaria, diferencia que fue estadísticamente significativa.

En relación a la instrumentación de la vía urinaria, hubo una mayor frecuencia de pacientes que tuvieron SV por más de 7 días en los grupos de BA e ITU (50% y 62,5% respectivamente), en comparación con el grupo sin episodios (36,7%), si bien dicha diferencia no fue estadísticamente significativa. Por otra parte, se observó una diferencia estadísticamente significativa entre el tiempo de permanencia con catéter doble J en los tres grupos de pacientes, destacándose 29 días en los pacientes sin episodios, 39 días en las BA y 31 días en las ITU.

Las reintervenciones fueron más frecuentes en los pacientes del grupo de BA (27,3%) en comparación con aquellos que tuvieron ITU o que no tuvieron episodios (3,7% y 10,9% respectivamente), con diferencia estadísticamente significativa. El reimplante ureteral no demostró diferencias relevantes.

En relación al tiempo de hospitalización, se observó que este fue mayor en los pacientes con BA e ITU, con respecto a los pacientes sin infección, con una mediana de 20, 21 y 13 días respectivamente, aunque dichas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

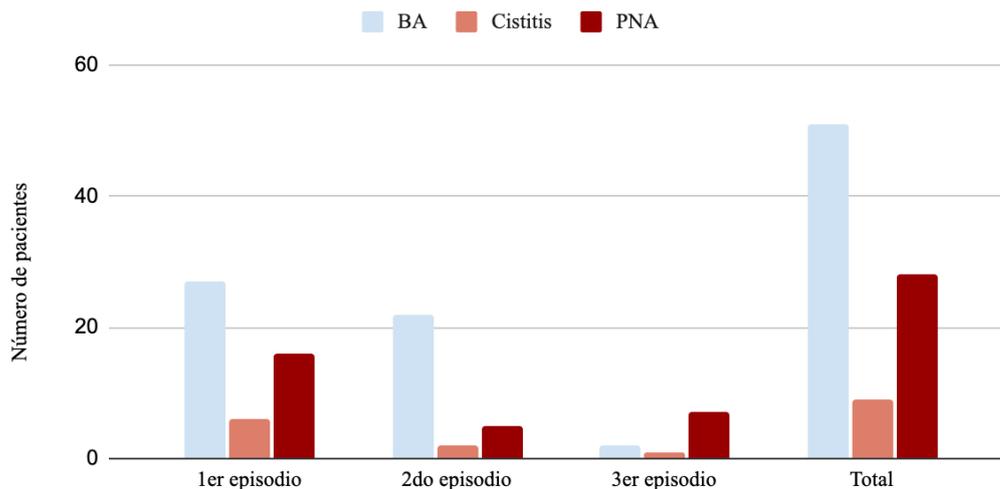
En cuanto al rechazo con intensificación de tratamiento (bolos de metilprednisolona (MP) y plasmaféresis), se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, siendo más frecuente en los pacientes con BA e ITU, con respecto a los pacientes sin episodios (45,5%, 33,3% y 13,0% respectivamente). Por el contrario, en la inducción con timoglobulina y la inmunosupresión, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. No se identificaron otras diferencias entre los grupos. (Tabla 1)

<b>Tabla 1: Características de la población en estudio</b>					
	<b>No BA/ITU</b>	<b>BA</b>	<b>ITU</b>	<b>Total</b>	<b>Valor p</b>
<b>n (%)</b>	55 (52,9%)	22 (21,2%)	27 (26,0%)	104 (100%)	
<b>Edad, Media (± DE)</b>	45,6 (± 14,0)	44,6 (± 14,3)	43,0 (± 11,2)		0,718
<b>Sexo femenino, n (%)</b>	17 (30,9%)	9 (40,9%)	11 (40,7%)	37 (35,6%)	0,574

<b>Diabetes, n (%)</b>	11 (20,0%)	5 (22,7%)	5 (18,5%)	21 (20,2%)	0,934
<b>Etiología, n (%)</b>					0.334
Glomerulopatía	24 (43,6%)	6 (27,3%)	8 (29,6%)	38 (36,5%)	
Vascular	9 (16,4%)	2 (9,1%)	5 (18,5%)	16 (15,4%)	
Nefropatía diabética	10 (18,2%)	3 (13,6%)	4 (14,8%)	17 (16,3%)	
Túbulo-intersticial	3 (5,5%)	5 (22,7%)	3 (11,1%)	11 (10,6%)	
Hipoplasia/agenesia	1 (1,8%)	1 (4,5%)	2 (7,4%)	4 (3,8%)	
Hereditaria	6 (10,9%)	1 (4,5%)	2 (7,4%)	9 (8,7%)	
Mixta	2 (3,6%)	4 (18,2%)	3 (11,1%)	9 (8,7%)	
<b>Donante cadavérico, n (%)</b>	49 (89,1%)	18 (81,8%)	24 (88,9%)	91 (87,5%)	0,662
<b>TIF cadavérico, Media (± DE)</b>	996,8 (± 249,9)	1010,7 (± 279,1)	1081,3 (± 230,6)		0,397
<b>RVU, N (%)</b>	1 (1,8%)	3 (13,6%)	3 (11,1%)	7 (6,7%)	0,100
<b>Obstrucción vía urinaria, n (%)</b>					0,018*
No	50 (90,9%)	18 (81,8%)	24 (88,9%)	92 (88,5%)	
Baja	5 (9,1%)	1 (4,5%)	3 (11,1%)	9 (8,7%)	
Alta	0 (0,0%)	3 (13,6%)	0 (0,0%)	3 (2,9%)	
<b>SV ≥ 7 días, n (%)</b>	18 (36,7%)	9 (50,0%)	15 (62,5%)	42 (46,7%)	0,074
<b>Tiempo con catéter doble J, Mediana y RIQ</b>	29 (25 - 35)	39 (31 - 48)	31 (25 - 41)		0,020*
<b>Reimplante, n (%)</b>	1 (1,8%)	1 (4,5%)	0 (0,0%)	2 (1,9%)	0,513
<b>Reintervención, n (%)</b>	6 (10,9%)	6 (27,3%)	1 (3,7%)	13 (12,5%)	0.040*
<b>Tiempo de hospitalización, Mediana y RIQ</b>	13 (10 - 23)	20 (10 - 38)	21 (14 - 26)		0,106
<b>Inducción Timoglobulina, n (%)</b>	47 (87,3%)	18 (81,8%)	23 (85,2%)	89 (85,6%)	0,826
<b>Inmunosupresión, n (%)</b>					0.207
Tacrolimus	4 (7,3%)	1 (4,8%)	0 (0,0%)	5 (4,9%)	
Ciclosporina	0 (0,0%)	1 (4,8%)	0 (0,0%)	1 (1,0%)	
Tacrolimus-micofenolato	51 (92,7%)	19 (90,5%)	26 (100%)	96 (94,1%)	
<b>Rechazo, n (%)</b>	7 (13,0%)	10 (45,5%)	9 (33,3%)	26 (25,2%)	0,007*
<b>Bolos de MP, n (%)</b>	6 (10,9%)	10 (45,5%)	9 (33,3%)	25 (24,0%)	0,002*
<b>Rituximab, n (%)</b>	2 (3,6%)	1 (4,5%)	2 (7,4%)	5 (4,8%)	0,753
<b>Plasmaféresis, n (%)</b>	6 (10,9%)	7 (31,8%)	9 (33,3%)	22 (21,2%)	0,025*
BA: Bacteriuria asintomática; ITU: Infección del tracto urinario; RVU: Reflujo vesicoureteral; TIF: Tiempo de isquemia fría; SV: Sonda vesical; RIQ: Rango intercuartílico; MP: Metilprednisolona.					

### Presentación clínica de los episodios

En total se encontraron 88 urocultivos positivos pertenecientes a 49 de los 104 pacientes en estudio. 49 urocultivos corresponden al primer episodio, 29 al segundo y 10 al tercero. Del total de 88 urocultivos, 51 correspondieron a BA (58%), 9 a cistitis (10%) y 28 a PNA (32%). En el primer episodio hubo una amplia predominancia de BA (27) sobre cistitis (6) y PNA (16). En el segundo episodio esta tendencia se mantuvo, encontrándose 22 BA, 2 cistitis y 5 PNA. Esto se invirtió en el tercer episodio, donde se encontró un predominio de las PNA (7) sobre las BA (2) y las cistitis (1) (Figura 3).



BA: Bacteriuria asintomática, PNA: Pielonefritis aguda.

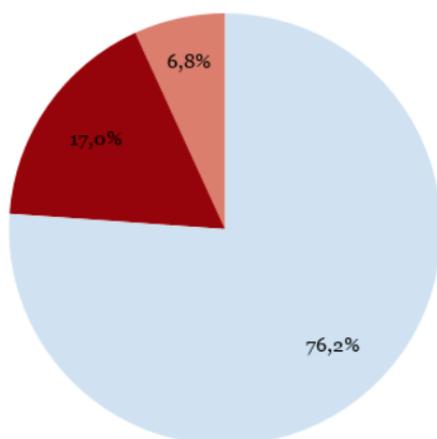
Figura 3: Presentación clínica de los episodios

### Tipos de microorganismos aislados

Del total de los 88 urocultivos positivos, 76,2% correspondieron a enterobacterias, 17% cocos Gram positivos y 6,8% BGN no fermentadores. Con respecto a la distribución de los MO, se evidenció un marcado predominio de las enterobacterias sobre las otras clases de MO (75 a 80%) en los tres episodios. Los BGN no fermentadores fueron 10,2% de los MO del primer episodio, disminuyeron a 3,4% en el segundo y no se encontraron en el tercero. Los cocos Gram positivos se mantuvieron en 15 a 20% en los tres episodios.

Dentro de las enterobacterias, el MO más frecuentemente aislado fue *Klebsiella spp.* (45,5%), seguido en orden decreciente por *E. coli* (22,7%), *Enterobacter spp.* (6,8%) y *Proteus mirabilis* (1,1%). Dentro de los cocos Gram positivos predominó *Enterococcus faecalis* (11,4%) y en segundo lugar, *Enterococcus faecium* (3,4%). Finalmente, dentro de los BGN no fermentadores el MO más frecuente aislado fue *Pseudomonas spp.* (4,5%) seguido por *Acinetobacter baumannii* (2,3%). Se identificaron *Pseudomonas spp.* y *Acinetobacter baumannii* en el primer episodio y solamente *Pseudomonas spp.* en el segundo. En el tercer episodio no se hallaron BGN no fermentadores, como ya fue comentado. (Figura 4)

● Enterobacterias ● Cocos Gram positivos ● BGN no fermentadores



Enterobacterias (n=67)	
<i>Klebsiella spp.</i>	40 (45,5%)
<i>E. coli</i>	20 (22,7%)
<i>Enterobacter spp.</i>	6 (6,8%)
<i>Proteus mirabilis</i>	1 (1,1%)
Cocos Gram positivos (n=15)	
<i>Enterococcus faecalis</i>	10 (11,4%)
<i>Enterococcus faecium</i>	3 (3,4%)
<i>Enterococcus sp.</i>	2 (2,3%)
BGN no fermentadores (n=6)	
<i>Pseudomonas spp.</i>	4 (4,5%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2 (2,3%)

Figura 4: Tipos de MO aislados

### Caracterización del primer episodio de bacteriuria asintomática o infección del tracto urinario

En relación al primer episodio de BA o ITU se encontró que el tiempo al mismo fue menor en las ITU, con una mediana de 12 días, que en las BA, con 27 días, con una diferencia estadísticamente significativa. Se encontró que 30% de las ITU fueron bacteriémicas en el primer mes postrasplante.

Por otra parte, se compararon las clases de MO (enterobacterias, cocos Gram positivos y BGN no fermentadores) y se destaca que las enterobacterias fueron más frecuentes en el grupo con ITU vs el de BA (85% vs 68%,  $p=0,357$ ), mientras que los cocos Gram positivos fueron más frecuentes en los episodios de BA (18% vs 7%,  $p=0,357$ ). (Tabla 2)

Tabla 2: Caracterización del primer episodio de BA o ITU

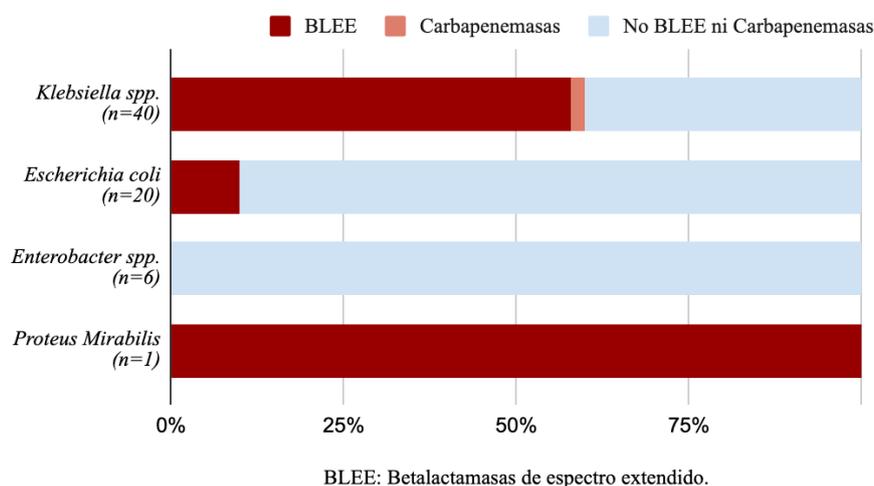
	BA	ITU	Total	Valor p
<b>n (%)</b>	22 (44,9%)	27 (55,1%)	49 (100%)	
<b>Tiempo al primer episodio, Mediana (RIQ)</b>	27 (13-48)	12 (7-26)		0,019*
<b>Bacteriemia, n (%)</b>	0 (0,0%)	8 (29,6%)	8 (16,3%)	0,005*
<b>Mecanismo de resistencia, n (%)</b>	7 (31,8%)	9 (33,3%)	16 (32,7%)	0,910
<b>Clase de microorganismo, n (%)</b>				0,357
Enterobacterias	15 (68,2%)	23 (85,2%)	38 (77,6%)	
Cocos Gram positivos	4 (18,2%)	2 (7,4%)	6 (12,2%)	
BGN no fermentadores	3 (13,6%)	2 (7,4%)	5 (10,2%)	
<b>Mecanismo de resistencia enterobacterias, n (%)</b>				0,744
No BLEE y no carbapenemasas	9 (60,0%)	15 (65,2%)	24 (63,2%)	
BLEE	6 (40,0%)	8 (34,8%)	14 (36,8%)	
<b>Mecanismo de resistencia BGN no fermentadores, n (%)</b>				0,361

No carbapenemasas	2 (66,7%)	2 (100%)	4 (80%)	
Carbapenemasas	1 (33,3%)	0 (0,0%)	1 (20%)	
<b>Mecanismo de resistencia cocos gram positivos, n (%)</b>				0,121
No	4 (100%)	1 (50%)	5 (83,3%)	
Ampicilina	0 (0,0%)	1 (50%)	1 (16,7%)	

BA: Bacteriuria asintomática; ITU: Infección del tracto urinario; RIQ: Rango intercuartílico; BGN: Bacilos gram negativos; BLEE: Betalactamasas de espectro extendido.

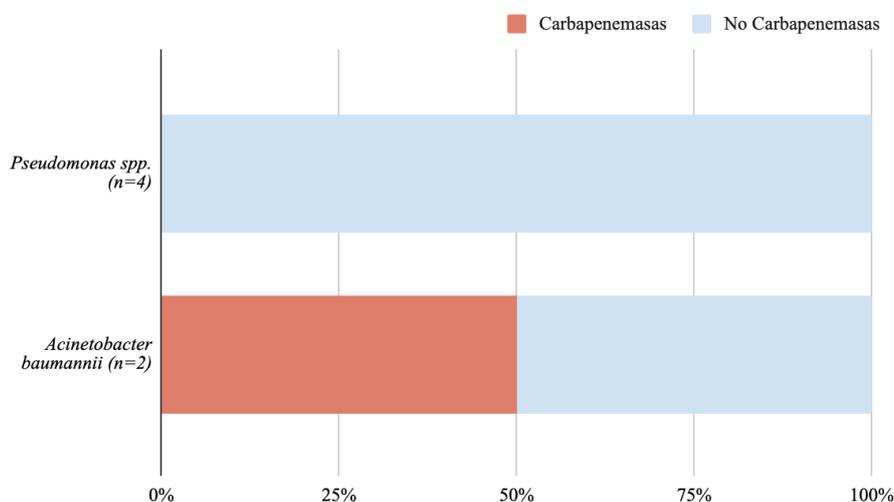
### **Mecanismos de resistencia de los microorganismos aislados**

Con respecto a los mecanismos de resistencia de las enterobacterias, *Klebsiella spp.* presentó un 58% de frecuencia de BLEE y 2% de producción de carbapenemasas, mientras que *E. coli* presentó un 10% de BLEE. En *Enterobacter spp.* no se encontraron mecanismos de resistencia y el único *Proteus mirabilis* aislado fue productor de BLEE (Figura 5).



**Figura 5: Mecanismos de resistencia enterobacterias (n=67)**

En relación a los BGN no fermentadores, *Pseudomonas spp.* no presentó carbapenemasas, mientras que el 50% de los *Acinetobacter baumannii* las produjo. (Figura 6).



**Figura 6: Mecanismos de resistencia BGN no fermentadores (n=6)**

Al comparar el tiempo de hospitalización de los pacientes con BA/ITU producida por enterobacterias productoras de BLEE y/o carbapenemasas con los que no la producían, se encontró una diferencia estadísticamente significativa. En ese sentido, la mediana de las no productoras fue de 17 días, de las productoras de BLEE 25 días y de las carbapenemasas 68 días (dato no mostrado).

Posteriormente, se procesaron las resistencias antibióticas de las enterobacterias. Se destaca que el perfil de resistencias de *Klebsiella spp.* fue de 85% para ceftazidime, 64% para piperacilina-tazobactam, 35% para gentamicina y 6% para meropenem. En *E. coli* se observó resistencia de 23% para ceftazidime, 27% para piperacilina-tazobactam, 12% para gentamicina y 0% para meropenem. En *Enterobacter spp.* se apreció una resistencia del 100% para ceftazidime y 67% para piperacilina-tazobactam. No se detectó ninguna resistencia a gentamicina y meropenem. Finalmente, en *Proteus mirabilis* se observó una resistencia del 100% para ceftazidime y gentamicina, y 0% para piperacilina-tazobactam y meropenem (Figura 7).

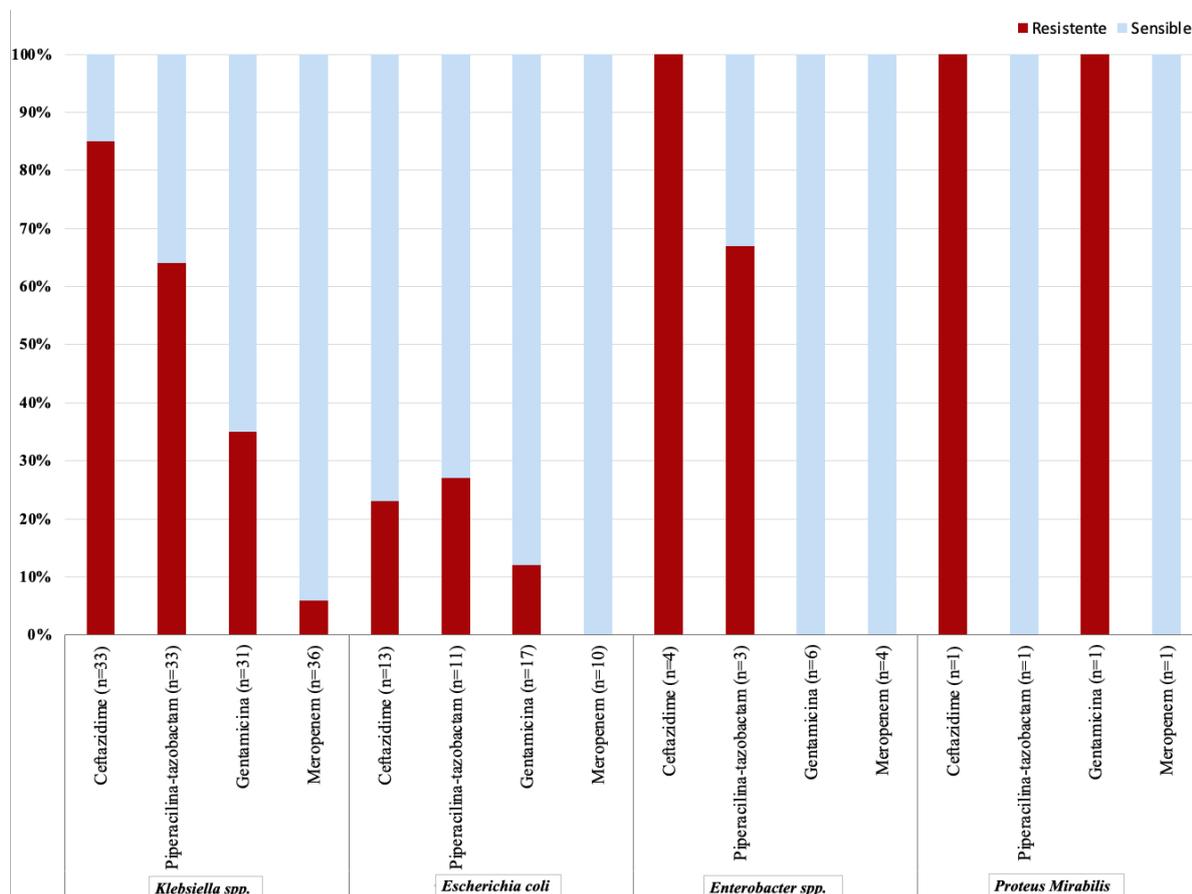


Figura 7: Perfil de resistencias de enterobacterias

En relación a los cocos Gram positivos, se observó que *Enterococcus faecium* presentó una resistencia del 100% a ampicilina, *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus spp.* no exhibieron resistencia a ampicilina (Figura 8). Cabe destacar que ningún coco Gram positivo presentó resistencia a vancomicina.

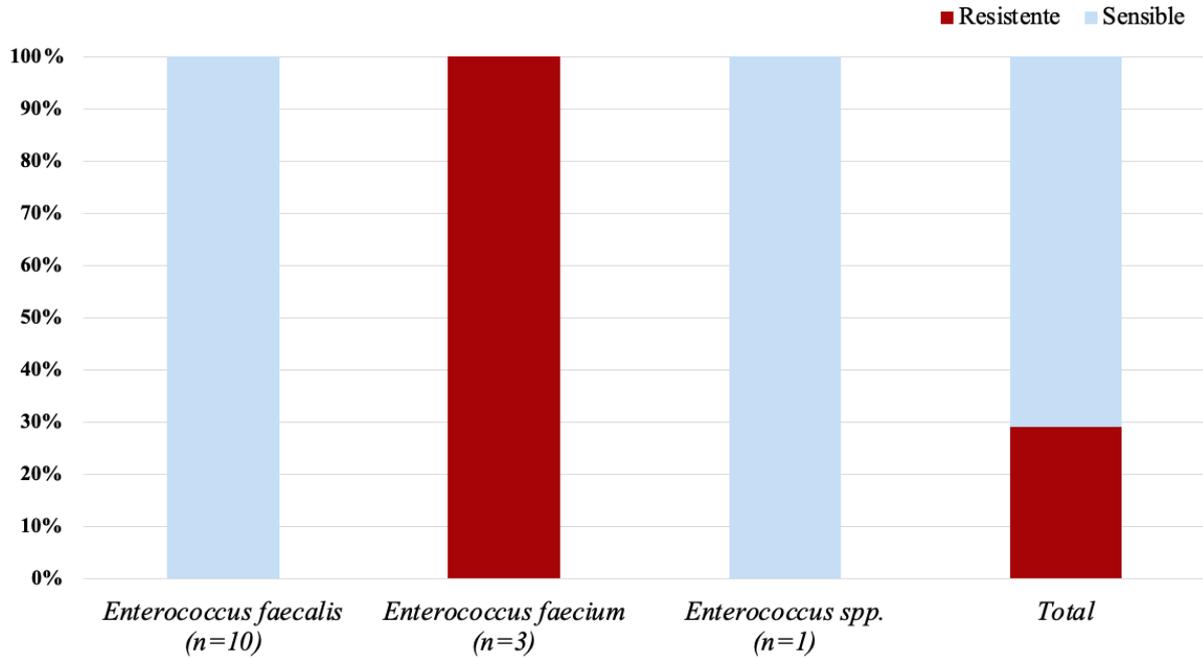


Figura 8: Resistencia a Ampicilina de cocos Gram positivos

Con respecto a las resistencias antibióticas de los BGN no fermentadores, el 100% de las *Pseudomonas spp.* presentaron sensibilidad a ceftazidime, gentamicina y meropenem, siendo el 25% resistentes a ciprofloxacina. En el caso de *Acinetobacter baumannii*, se encontró resistencia en el 100% de los casos a ceftazidime, ciprofloxacina y meropenem, siendo el 50% sensibles a gentamicina. (Figura 9).

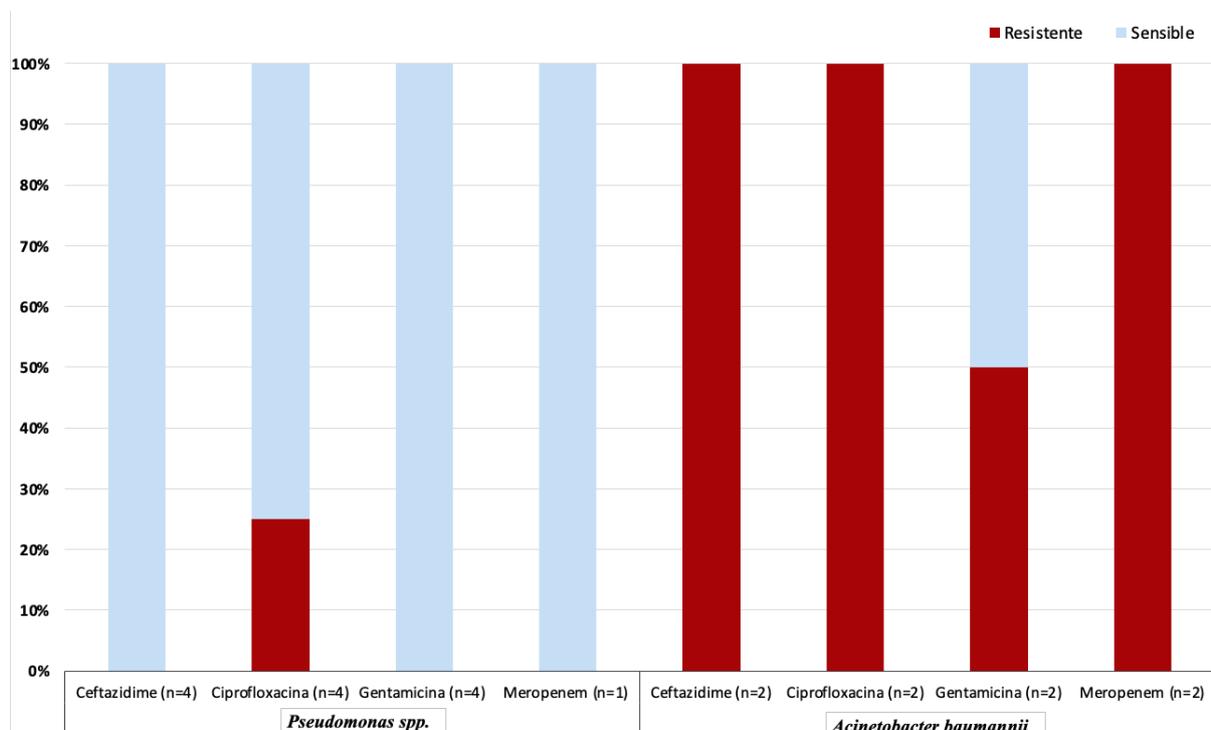


Figura 9: Perfil de resistencias de BGN no fermentadores

A continuación, se caracterizó a los urocultivos que desarrollaron enterobacterias y se comparó a las bacterias productoras de BLEE con aquellas no productoras BLEE. Si bien no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos, es relevante destacar que hubo un número mayor de IRA (32,5% vs 23,1%) y bacteriemias (15,0% vs 3,8%) en el grupo no productor de BLEE con respecto a las productoras de BLEE (Tabla 3).

<b>Tabla 3: Caracterización de los episodios producidos por enterobacterias BLEE y no BLEE</b>				
	<b>No BLEE</b>	<b>BLEE</b>	<b>Total</b>	<b>Valor p</b>
<b>n (%)</b>	40 (60,6%)	26 (39,4%)	66 (100%)	
<b>Caracterización, n (%)</b>				0,596
BA	22 (55,0%)	13 (50,0%)	35 (53,0%)	
Cistitis	3 (7,5%)	4 (15,4%)	7 (10,6%)	
PNA	15 (37,5%)	9 (34,6%)	24 (36,4%)	
<b>IRA, n (%)</b>	13 (32,5%)	6 (23,1%)	19 (28,8%)	0,409
<b>Bacteriemia, n (%)</b>	6 (15,0%)	1 (3,8%)	7 (10,6%)	0,150
<b>Número de ITU, n (%)</b>				0,683
1 ITU	24 (60,0%)	13 (50,0%)	37 (56,1%)	
2 ITU	12 (30,0%)	9 (34,6%)	21 (31,8%)	
3 ITU	4 (10,0%)	4 (15,4%)	8 (12,1%)	
<b>Reinfección, n (%)</b>	12 (75,0%)	9 /69,2%)	21 (72,4%)	0,730

BLEE: Betalactamasas de espectro extendido, BA: Bacteriuria asintomática; PNA: Pielonefritis aguda; Insuficiencia renal aguda; ITU: Infección del tracto urinario.

Se analizó la presencia de factores de riesgo para enterobacterias productoras de BLEE, encontrándose una diferencia estadísticamente significativa en el tiempo de hospitalización y el haber recibido plasmaféresis. El tiempo de hospitalización fue mayor en los pacientes con enterobacterias productoras de BLEE en relación a las no productoras (25 días vs 17). De los pacientes con enterobacterias productoras de BLEE recibieron plasmaféresis un 42,3%, en cambio, los que no tuvieron dicho mecanismo de resistencia recibieron 17,5%. No se encontraron resultados estadísticamente significativos en el RVU, la obstrucción de la vía urinaria, el tiempo con sonda vesical, el tiempo con catéter doble J, el rechazo y el uso de bolos de MP. Si bien cabe destacar que se observó un mayor porcentaje en los pacientes con enterobacterias productoras de BLEE, en relación a las no productoras en: el RVU (19,2% vs 5%), rechazo (50% vs 27,5%) y quienes recibieron bolos de MP (50% vs 27,5%) (Tabla 4).

**Tabla 4: Factores de riesgo para BLEE en enterobacterias**

	No BLEE	BLEE	Total	Valor p
<b>n (%)</b>	40 (66,6%)	26 (39,4%)	66 (100%)	
<b>RVU, n (%)</b>	2 (5,0%)	5 (19,2%)	7 (10,0%)	0,067
<b>Obstrucción vía urinaria, n (%)</b>				0,359
No	35 (87,5%)	20 (76,9%)	55 (83,3%)	
Baja	3 (7,5%)	5 (19,2%)	8 (19,2%)	
Alta	2 (5,0%)	1 (3,8%)	3 (4,5%)	
<b>Tiempo de hospitalización, Mediana (RIQ)</b>	17 (13-27)	25 (16-33)		0,021*
<b>Tiempo con SV, Mediana (RIQ)</b>	7 (6-8)	7 (6-8)		0,544
<b>Tiempo con catéter doble J, Mediana (RIQ)</b>	33 (25-48)	35 (30-45)		0,997
<b>Rechazo, n (%)</b>	11 (27,5%)	13 (50,0%)	24 (36,4%)	0,063
<b>Bolos de MP, n (%)</b>	11 (27,5%)	13 (50,0%)	24 (36,4%)	0,063
<b>Plasmaféresis, n (%)</b>	7 (17,5%)	11 (42,3%)	18 (27,3%)	0,027*

BLEE: Betalactamasas de espectro extendido; RVU: Reflujo vesicoureteral; RIQ: Rango intercuartílico; SV: Sonda vesical; MP: Metilprednisolona

## DISCUSIÓN

Uno de los principales hallazgos de este estudio fue la confirmación de que tanto las BA como las ITU son complicaciones frecuentes en los primeros tres meses postrasplante renal en la población estudiada y que presentan una elevada prevalencia de microorganismos multirresistentes.

Fue posible determinar que 47,1% de los pacientes presentó al menos un episodio de BA o ITU en el período establecido. En una población de TR del mismo centro, Frantchez et al. encontraron una prevalencia de urocultivos positivos de 62% entre 2012 y 2014 (7). Si bien se destaca que el valor actual es menor al constatado por Frantchez et al., resulta importante considerar que el número de pacientes trasplantados incluidos fue considerablemente mayor en el presente estudio (47 vs 104 pacientes respectivamente) y que el seguimiento fue realizado por la mitad del tiempo (6 meses vs 3 meses) (7). Otro aspecto considerable fue el número de urocultivos positivos que se presentaron clínicamente como ITU; mientras que Frantchez reportó 33%, a partir de este estudio fue posible evidenciar 42%, aumento que va en consonancia con la tendencia mundial (18). Se mantiene la PNA como presentación clínica predominante (76% de las ITU), elemento que podría ser explicado por la inmunosupresión a la que se somete a los pacientes para evitar el rechazo del injerto, que afecta la inmunidad celular y aumenta la susceptibilidad a complicaciones infecciosas (7,21).

Al comparar los grupos de pacientes con BA, ITU y aquellos que no tuvieron ni BA ni ITU, se encontró que la obstrucción de la vía urinaria, el tiempo con catéter doble J, las reintervenciones y el rechazo con intensificación del tratamiento con bolos de MP y plasmaféresis estuvieron presentes en mayor medida en los grupos de pacientes con BA e ITU.

La instrumentación de la vía urinaria con la colocación intraoperatoria de catéter doble J se asoció significativamente con mayor incidencia de BA e ITU en este estudio. Si bien algunos autores reportan que la misma conlleva un riesgo de ITU 4 veces mayor (21); dicho procedimiento es una práctica de rutina en el IMAE de trasplante del Hospital de Clínicas para la disminución de complicaciones urológicas postrasplante. Cabe destacar que el retiro precoz del mismo (antes de los 14 días) disminuye la incidencia de ITU (39,40). Los hallazgos de este estudio fueron consistentes con lo reportado previamente, ya que su colocación prolongada se asoció significativamente a una mayor prevalencia de ITU, siendo la mediana de tiempo 29 días en el grupo sin episodios vs 39 días en el grupo de BA y 31 días en el grupo ITU. Con respecto a la cateterización con SV, si bien este trabajo no demostró una asociación significativa con los episodios de BA e ITU, es un factor que se asocia a mayor incidencia e incluso algunos estudios plantean que el riesgo de incremento de bacteriuria es de 5 a 10% por día a partir del segundo día de la cateterización vesical (21).

En relación a la asociación de ITU con el rechazo agudo del injerto y el tratamiento del mismo con bolos de MP y plasmaféresis, si bien algunos de los estudios analizados no encontraron relaciones

significativas, en el presente estudio este grupo de pacientes presentó una mayor incidencia de urocultivos positivos. Kamath et al. asoció el desarrollo de ITU con la presencia de rechazo agudo, con una frecuencia de 40,2%, lo cual puede ser explicado porque la terapia antirrechazo administrada deteriora la respuesta inflamatoria y predispone al desarrollo de ITU y por la mayor estadía hospitalaria de estos pacientes (41,42). Dado que se estima que 10 a 35% de los pacientes que reciben TR sufren al menos un episodio de rechazo del injerto en el primer año (43), la asociación que se encontró en el presente estudio es relevante para este grupo de pacientes.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para la variable sexo, lo cual difiere con la predominancia por el sexo femenino a la que refiere la literatura, explicado por las diferencias anatómicas de la vía urinaria (32). Dicho factor puede haber sido influenciado por el número de pacientes incluidos en el estudio y su composición, dada predominantemente por pacientes de sexo masculino (67 hombres vs 37 mujeres). La diabetes mellitus tampoco se asoció con el desarrollo de ITU, hecho que también difiere con estudios internacionales que la determinan como FR, dado que genera una menor secreción local de citoquinas, entre otros mecanismos patogénicos (37).

No fueron significativos el TIF, el reimplante ureteral y el tratamiento con Rituximab, que sí demostraron asociación significativa con el desarrollo de urocultivos positivos en el postrasplante en las revisiones de Fiorentino y Bodro (5,23). Con respecto al tipo de donante, hay escasos estudios que lo relacionen con la incidencia de ITU. En el presente, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

En relación a los MO hallados, se observó que el más frecuente fue *Klebsiella spp.* en el 45,5%, seguido de *E. coli* en el 22,7%. Estos resultados se asemejan a aquellos encontrados por autores nacionales, donde Frantchez et al. reportó que los MO más frecuentemente aislados son BGN, de los cuales 51% correspondieron a *Klebsiella spp.* y 29% a *E. coli* (7). En cambio, difieren con los estudios regionales e internacionales donde se establece un predominio de enterobacterias pero con mayor prevalencia de *E. coli* sobre *Klebsiella spp.* (5,21–23).

Los mecanismos de resistencia de mayor prevalencia en el TR son los causados por bacterias productoras de BLEE, asociados, en parte, a la profilaxis postrasplante y al considerable contacto de dichos pacientes con el sistema de salud (9). Los antibióticos utilizados en el preoperatorio del TR (44) y la profilaxis de *Pneumocystis jirovecii* con trimetoprim-sulfametoxazol en el postoperatorio (45) han demostrado reducir la incidencia de ITU. Sin embargo, la profilaxis antibiótica induce la resistencia bacteriana y ha favorecido la emergencia de bacterias productoras de BLEE (32). Al analizar la incidencia de MO multirresistentes, en este estudio se encontró que *Klebsiella spp.* presentó un 58% de frecuencia de BLEE y 2% de carbapenemasas, mientras que *E. coli* presentó un 10% de BLEE.

En relación a la presentación clínica de los episodios con MO productores de BLEE, se encontró que 50% fueron BA, 15,4% cistitis y 34,6% PNA. No hubo una diferencia estadísticamente significativa en relación a los MO no productores de BLEE. Esto difiere del estudio realizado por Delmas-Frenette et al. en 2017, en el que se estableció que los MO productores de BLEE se asociaron significativamente con mayor incidencia de cistitis y PNA, en comparación con cepas no resistentes (46).

Si bien esta diferencia no fue significativa, en el estudio se observó una mayor incidencia de IRA (32,5% vs 23,1%) y de bacteriemia (15,0% vs 3,8%) en los pacientes con ITU por MO no productores de BLEE. Esto puede explicarse porque el aumento en los mecanismos de resistencia puede afectar la virulencia del MO de diferentes maneras, dependiendo de la especie bacteriana, el ambiente y el mecanismo de resistencia involucrado (47). A modo de ejemplo, las poblaciones resistentes y virulentas de *Klebsiella pneumoniae* en general no son coincidentes entre sí (48).

En lo que respecta a los FR para el desarrollo de MO productores de BLEE, se observó una mayor prevalencia del tiempo de hospitalización y el tratamiento del rechazo con plasmaféresis en dichos pacientes en relación a los que no los desarrollaron. Korth et al. realizaron un estudio en 2015 en el que concluyeron que la función retardada del injerto, la diabetes mellitus, la exposición previa a antibióticos, la profilaxis antibiótica y la ITU recurrente son FR independientes para adquirir infecciones por *E. coli* productora de BLEE y KPC en pacientes con TR (49).

Por último, en relación a las resistencias antibióticas de los dos MO más frecuentemente aislados en el estudio, se destaca que el porcentaje de resistencia de *Klebsiella spp.* a ceftazidime, piperacilina-tazobactam y gentamicina fue ampliamente superior a 20%, valor que habitualmente es utilizado como límite para establecer un tratamiento empírico (34). Meropenem fue el único antibiótico estudiado con resistencia global menor a 20 % (R 6%). Por otro lado, el porcentaje de resistencia de *E.coli* a ceftazidime fue 23%, a piperacilina-tazobactam 27%, a gentamicina 12% y a meropenem 0%. Estos hallazgos son discordantes con lo aconsejado por la guía PROA del Hospital de Clínicas que recomienda piperacilina-tazobactam como tratamiento empírico de las ITU complicadas para pacientes con FR para MDR (36). Al menos en este estudio realizado en los tres primeros meses postrasplante, esta terapia empírica no cubriría la mayoría de los MO aislados. Por otra parte, si bien la gentamicina lograría una buena cobertura de acuerdo a los resultados obtenidos, se debe tener en cuenta su mayor riesgo de nefrotoxicidad, particularmente en este grupo de pacientes vulnerables. Por lo previamente expuesto, el antibiótico más apropiado para utilizar como terapia empírica en las bacteriurias que se dan en los primeros tres meses postrasplante renal sería meropenem, lo cual coincide con la pauta en uso por el Centro de Trasplante del Hospital de Clínicas.

### **Fortalezas y debilidades del trabajo**

Si se consideran las fortalezas de este trabajo, es relevante destacar que se realizó un enfoque multidisciplinario con la participación de tres servicios involucrados en la asistencia de pacientes con TR, como lo son el Centro de Nefrología, el Departamento de Laboratorio Clínico y la Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Esto permitió contar con una caracterización completa y actualizada de las ITU en pacientes que reciben un TR en el centro de referencia de nuestro país y conocer el comportamiento de esta población de manera global. Otra fortaleza importante fue el contar con los registros clínicos de los pacientes, hecho que nos permitió diferenciar las BA de las ITU y, por tanto, generar un trabajo novedoso que difiere de la literatura nacional y regional.

Como debilidades de nuestro estudio, se puede señalar al número de pacientes incluidos, que si bien constituye casi la totalidad de la población del centro, puede haber resultado insuficiente para extraer conclusiones significativas de algunas de las variables. Asimismo, se destaca que se trata de un estudio de un único centro de TR, excluyendo a la población de los otros dos IMAE de nuestro país. Otra debilidad a considerar es la imposibilidad de incluir a la totalidad de variables que inciden o podrían tener un rol en el desarrollo de ITU en el postrasplante renal. Por último, el hecho de que se trate de un estudio retrospectivo permitió un rápido acceso a la información de los pacientes pero generó, inevitablemente, la imposibilidad de contar con algunos datos y un mayor riesgo de sesgos.

## CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

La BA e ITU fueron complicaciones frecuentes en esta población; aproximadamente 1 de cada 2 pacientes desarrolló al menos una de ellas. Se hallaron 88 urocultivos positivos en el estudio, siendo la BA la forma predominante en los episodios (58%) seguido de la PNA (32%), mientras que la cistitis aguda fue infrecuente en esta población (10%). La BA primó en el primer y en el segundo episodio, mientras que en el tercero predominó la PNA. Las variables que se asociaron significativamente a la presencia de BA e ITU fueron la obstrucción de la vía urinaria, el tiempo con catéter doble J, la reintervención y el rechazo.

Las enterobacterias fueron los MO más frecuentes (76%), seguidos de cocos Gram positivos (17%), y menos frecuentemente BGN no fermentadores (6,8%). Dentro de las enterobacterias, *Klebsiella* spp. presentó un claro predominio (45,5%) seguido de *E. coli* (22,7%). Asimismo, las cepas de *Klebsiella* spp. presentaron elevadas tasas de resistencia a los antibióticos utilizados más frecuentemente en el tratamiento de las ITU: el 85% fue resistente a ceftazidime, el 64% a piperacilina-tazobactam y el 35% a gentamicina. La resistencia a meropenem fue baja (6%). En cambio, los aislamientos de *E.coli* presentaron menor nivel de resistencias: 23% resistente a ceftazidime, 27% a piperacilina-tazobactam, 12% a gentamicina y 0% a meropenem.

El perfil de mecanismos de resistencia también fue diferente entre *Klebsiella* spp. y *E Coli*: *Klebsiella* spp. presentó un 58% de BLEE y 2% de carbapenemasas, mientras que *E. coli* presentó un 10% de BLEE y ninguna carbapenemasa. Las variables que se asociaron significativamente al desarrollo de enterobacterias productoras de BLEE fueron el mayor tiempo de hospitalización y el tratamiento del rechazo con plasmaféresis; probablemente ambas variables están relacionadas.

Dado que *Klebsiella* spp. fue el MO más prevalente, presentó elevada resistencia a la mayoría de los antimicrobianos analizados y que los pacientes que reciben un TR son una población inmunosuprimida, los resultados obtenidos indicarían apropiado el uso de meropenem como terapia antibiótica empírica, siendo éste el único con resistencia menor al 20%.

Considerando que el último estudio realizado en esta población data de 2014, este trabajo resulta relevante como actualización, particularmente en lo que respecta al perfil de MO, su susceptibilidad antibiótica y los factores de riesgo para desarrollarlas. Constituye, además, un aporte a la vigilancia epidemiológica de esta población para optimizar el uso de antimicrobianos. Asimismo, permitirá continuar con el estudio de las infecciones bacterianas del tracto urinario en el postrasplante renal, especialmente considerando que la tasa de pacientes que reciben un TR en el Centro de Nefrología del Hospital de Clínicas viene en aumento y que las ITU influyen en el tiempo de hospitalización y en la mortalidad de este grupo de pacientes.

## REFERENCIAS

1. Hollyer I, Ison MG. The challenge of urinary tract infections in renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2018 Apr 1;20(2).
2. Aguado J, Gavaldà J, Garrido R. Cronología y factores de riesgo de la infección en el paciente con trasplante de órgano sólido. Elsevier. Barcelona; 2009. 97–107 p.
3. Jackson KR, Motter JD, Bae S, Kernodle A, Long JJ, Werbel W, et al. Characterizing the landscape and impact of infections following kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2020;0–3.
4. Chacón-Mora N, Pachón Díaz J, Cordero Matía E. Infección del Tracto Urinario en el Paciente Trasplantado Renal. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017 Apr 1;35(4):255–9.
5. Bodro M, Linares L, Chiang D, Moreno A, Cervera C. Managing recurrent urinary tract infections in kidney transplant patients. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2018 Sep 2;16(9):723–32.
6. Medina JC, Antelo V, Nin M, Arteta Z, González F, Bazet C, et al. Infecciones bacterianas en pacientes receptores de trasplante renal y reno-páncreas: alta incidencia de microorganismos multirresistentes. *Rev Med Urug.* 2012;28(3):190–8.
7. Frantchez V, Prieto J, Brasó P, Medina J. Incidencia, clínica y aislamientos microbiológicos en infección del tracto urinario en trasplante renal y reno páncreas en centro de Trasplante del Hospital de Clínicas. In: XVIII Congreso Panamericano de Infectología. Montevideo; 2015.
8. Torres M, Mattera A. Infección urinaria. In: *Temas de Bacteriología y Virología Médica.* Oficina del Libro; 2006. p. 189–96.
9. Gallego-Maldonado G, Otálora-Díaz AS, Urbano-Cáceres EX, Morales-Suárez CM. Multirresistencia bacteriana: Reto terapéutico en trasplante renal. *Univ y Salud.* 2018 Dec 10;21(1):72–87.
10. Seija V, Frantchez V, Pintos M, Bataglini MN, Torales M, Díaz Á, et al. Etiología de la infección urinaria de adquisición comunitaria y perfil de susceptibilidad de *Escherichia coli* a los principales agentes antimicrobianos. *Rev Médica del Uruguay.* 2010;26(1):14–24.
11. Singh R, Geerlings SE, Bemelman FJ. Asymptomatic bacteriuria and urinary tract infections among renal allograft recipients. *Curr Opin Infect Dis.* 2015;28(1):112–6.
12. Coussement J, Kaminski H, Scemla A, Manuel O. Asymptomatic bacteriuria and urinary tract infections in kidney transplant recipients. *Curr Opin Infect Dis.* 2020;33(6):419–25.
13. Lorenz EC, Cosio FG. The impact of urinary tract infections in renal transplant recipients. *Kidney Int* [Internet]. 2010;78(8):719–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2010.219>
14. Al Midani A, Elands S, Collier S, Harber M, Shendi AM. Impact of Urinary Tract Infections in Kidney Transplant Recipients: A 4-Year Single-Center Experience. *Transplant Proc.* 2018

- Dec 1;50(10):3351–5.
15. Olenski S, Scuderi C, Choo A, Bhagat Singh AK, Way M, Jeyaseelan L, et al. Urinary tract infections in renal transplant recipients at a quaternary care centre in Australia. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):1–7.
  16. Coussement J, Maggiore U, Manuel O, Scemla A, López-Medrano F, Nagler E V., et al. Diagnosis and management of asymptomatic bacteriuria in kidney transplant recipients: A survey of current practice in Europe. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(9):1661–8.
  17. Coussement J, Scemla A, Hougardy JM, Sberro-Soussan R, Amrouche L, Catalano C, et al. Prevalence of asymptomatic bacteriuria among kidney transplant recipients beyond two months post-transplant: A multicenter, prospective, cross-sectional study. *PLoS One*. 2019;14(9):1–11.
  18. Ariza-Heredia EJ, Beam EN, Lesnick TG, Cosio FG, Kremers WK, Razonable RR. Impact of urinary tract infection on allograft function after kidney transplantation. *Clin Transplant*. 2014;28(6):683–90.
  19. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko Š, Nashan B, Gürkan A, et al. Reduced Exposure to Calcineurin Inhibitors in Renal Transplantation. *N Engl J Med*. 2007;357(25):2562–75.
  20. Fiorante S, López-Medrano F, Lizasoain M, Lalueza A, Juan RS, Andrés A, et al. Systematic screening and treatment of asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients. *Kidney Int*. 2010;78(8):774–81.
  21. Méndez Chacón P, Bardales Viguria F, Ardiles Aniceto Á, Cervera Álvarez C, Méndez Chacón Rodríguez C, Vidalón Fernández A. Infección del tracto urinario en receptores de trasplante renal. *An Fac Med*. 2011;78(1):11.
  22. Camargo LF, Esteves ABA, Ulisses LRS, Rivelli GG, Mazzali M. Urinary tract infection in renal transplant recipients: Incidence, risk factors, and impact on graft function. *Transplant Proc* [Internet]. 2014;46(6):1757–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2014.05.006>
  23. Fiorentino M, Pesce F, Schena A, Simone S, Castellano G, Gesualdo L. Updates on urinary tract infections in kidney transplantation. *J Nephrol*. 2019 Oct 1;32(5):751–61.
  24. Cepeda P, Balderramo D, Douthat J, Douthat W. Infección urinaria temprana en trasplante renal. *Medicina (B Aires)*. 2005;65:409–14.
  25. Murray P, Rosenthal K, Pfaller M. Principios generales del diagnóstico de laboratorio. In: *Microbiología Médica*. 8th ed. Elsevier; 2017. p. 19–25.
  26. Varela G, Vignoli R. Temas de Bacteriología y Virología Médica. In: *Temas de Bacteriología y Virología Médica*. 2006.
  27. Murray P, Rosenthal K, Pfaller M. Bacteriología. In: *Microbiología Médica*. 8th ed. Elsevier; 2017. p. 205–9.

28. Daxboeck F, Budic T, Assadian O, Reich M, Koller W. Economic burden associated with multi-resistant Gram-negative organisms compared with that for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a university teaching hospital. *J Hosp Infect*. 2006;62:214–8.
29. Murray P, Rosenthal K, Pfaller M. Bacteriología. In: *Microbiología Médica*. 8th ed. Elsevier; 2017. p. 165–74.
30. Pinheiro HS, Mituiassu AM, Carminatti M, Braga AM, Bastos MG. Urinary Tract Infection Caused by Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Bacteria in Kidney Transplant Patients. *Transplant Proc* [Internet]. 2010;42(2):486–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.02.002>
31. Biehl LM, Schmidt-Hieber M, Liss B, Cornely OA, Vehreschild MJGT. Colonization and infection with extended spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae in high-risk patients - Review of the literature from a clinical perspective. *Crit Rev Microbiol*. 2016;42(1):1–16.
32. Ramadas P, Rajendran PP, Krishnan P, Alex A, Siskind E, Kadiyala A, et al. Extended-spectrum-beta-lactamase producing bacteria related urinary tract infection in renal transplant recipients and effect on allograft function. *PLoS One*. 2014;9(3):1–7.
33. Alevizakos M, Nasioudis D, Mylonakis E. Urinary tract infections caused by ESBL-producing Enterobacteriaceae in renal transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Transpl Infect Dis* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2020 Nov 8];19(6):e12759. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/tid.12759>
34. Seitz M, Stief C, Waidelich R. Local epidemiology and resistance profiles in acute uncomplicated cystitis (AUC) in women: A prospective cohort study in an urban urological ambulatory setting. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):1–5.
35. Cervera C, van Delden C, Gavaldà J, Welte T, Akova M, Carratalà J. Multidrug-resistant bacteria in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(s7):49–73.
36. Medina J, López M, Albornoz H, Speranza N. Programa de Optimización de Antimicrobianos - ITU. Hospital de Clínicas. 2018.
37. Abbott KC, Swanson SJ, Richter ER, Bohlen EM, Agodoa LY, Peters TG, et al. Late urinary tract infection after renal transplantation in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2004;44(2):353–62.
38. Rodríguez Sánchez MP, Afanador Rubio DC, Luna IM, García Padilla PK, Contreras Villamizar KM, González González CA, et al. Impact of Complicated Urinary Tract Infection on Renal Graft Function. *Transplant Proc* [Internet]. 2020;52(4):1173–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2020.01.066>
39. Ranganathan M, Akbar M, Ilham MA, Chavez R, Kumar N, Asderakis A. Infective Complications Associated With Ureteral Stents in Renal Transplant Recipients. *Transplant Proc* [Internet]. 2009;41(1):162–4. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2008.10.022>

40. Cai JF, Wang W, Hao W, Sun ZJ, Su LL, Li X, et al. Meta-analysis of Early Versus Late Ureteric Stent Removal After Kidney Transplantation. *Transplant Proc.* 2018;50(10):3411–5.
41. Kamath NS, John GT, Neelakantan N, Kirubakaran MG, Jacob CK. Acute graft pyelonephritis following renal transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2006;8(3):140–7.
42. Jironda Gallegos C. Infecciones Urinarias Y Trasplante Renal: Factores De Riesgo Y Modelo Predictivo. *Publicaciones y Divulg científica la Univ Málaga [Internet].* 2016;196. Available from: <http://orcid.org/0000-0003-0050-6098>
43. Webster A, Wu S, Tallapragada K, Park M, Chapman J, Carr S. Polyclonal and monoclonal antibodies for treating acute rejection episodes in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2017 [cited 2020 Nov 8];(7). Available from: [www.cochranelibrary.com](http://www.cochranelibrary.com)
44. Naber KG, Bergman B, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Lobel B, et al. EAU Guidelines for the Management of Urinary and Male Genital Tract Infections. *Eur Urol.* 2003;40(5):576–88.
45. Fox BC, Sollinger HW, Belzer FO, Maki DG. A prospective, randomized, double-blind study of trimethoprim-sulfamethoxazole for prophylaxis of infection in renal transplantation: Clinical efficacy, absorption of trimethoprim-sulfamethoxazole, effects on the microflora, and the cost-benefit of prophylaxis. *Am J Med.* 1990;89(3):255–74.
46. Delmas-Frenette C, Dorais M, Tavares-Brum A, Frenette C, Yang B, Medani S, et al. Epidemiology and outcome of antimicrobial resistance to gram-negative pathogens in bacteriuric kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis [Internet].* 2017 Aug 1 [cited 2020 Nov 9];19(4):e12722. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/tid.12722>
47. Beceiro A, Tomás M, Bou G. Antimicrobial resistance and virulence: A beneficial relationship for the microbial world? *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30(8):492–9.
48. Caneiras C, Lito L, Mayoralas-Alises S, Díaz-Lobato S, Melo-Cristino J, Duarte A. Virulence and resistance determinants of *Klebsiella pneumoniae* isolated from a Portuguese tertiary university hospital centre over a 31-year period. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2019;37(6):387–93.
49. Korth J, Kukalla J, Rath PM, Dolff S, Krull M, Guberina H, et al. Increased resistance of gram-negative urinary pathogens after kidney transplantation. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):4–11.

## ANEXOS

### Anexo 1: Prevalencia de ITU e ITU recurrente en TR de acuerdo a diversos estudios.

Tabla extraída de “The challenge of urinary tract infections in renal transplant recipients” Hollyer, 2018.

Reference	UTI rate	Recurrent UTI rate <sup>a</sup>	Study period	No. of patients	Patients with UTI	% Female	Age (year)	Follow-up (month)	Location
54,a	-	36%	2001-2011	99	-	69%	53.3	54	Taiwan
42,a	-	72%	2010-2011	154	-	48%	51.3	12	Portugal
134,a	-	18%	1976-1994	307	-	87.5%	46	180	UK
22	7%	-	1985-1999	954	68	24%	32.8	-	Turkey
46	13% <sup>f</sup>	32% <sup>c</sup>	1987-1999	1387	180	30%	44	>12	France
43	15%	46%	2000-2010	344	50	72%	41.1	36	Korea
135,h	15%	15%	2003-2005	2174	150	33% <sup>b</sup>	50 <sup>b</sup>	24	Spain
136	16%	-	2005-2007	158	25	31%	47	6	USA
39	17% <sup>f</sup>	23% <sup>c</sup>	1994-2004	1022	169	19%	34	>6	India
52	18%	-	2002-2004	189	34	40%	49.7	36	Spain
17	20%	-	2005-2007	343	69	44%	52	12	Netherlands
9	21%	-	2005-2010	1166	247	39%	53	60	USA
137	23%	-	2005-2013	9038	2100	39%	51	24	USA
75,h	24%	52%	2001-2004	127	31	40%	47.1	20	USA
48	28%	-	2012-2013	417	115	37%	55	12	Netherlands
138,f	31%	4%	2001-2007	598	185	35%	54	12	Austria
11	32%	-	2000-2011	60702	19213	40%	-	54	USA
66	33%	-	2009-2010	236	77	39%	52	12	USA
12	34%	-	2013-2014	120	41	38%	47.2	1	Poland
25	34%	14%	2007-2009	301	101	41%	56.7	10	USA
50,h	34%	44%	2010	105	36	36%	47.9	12	Brazil
139	36%	-	2003-2007	176	63	46%	37	12	Mexico
140,h	37%	37%	1999-2001	52	19	42%	11-47	1	Mexico
108	41%	36%	1999-2006	136	56	35%	31	38	Turkey
7	43%	64% <sup>c</sup>	1996-2002	500	213	34%	44	42	USA
141	43%	-	1996-2000	28924	12508	40%	45.4	36	USA
36,h	45%	12%	2000-2001	163	73	40%	38	24	Brazil
142	55%	51%	2009	89	49	42%	48	12	Poland
51,d	61%	47%	1998-2008	122	74	38%	43.8	68	Greece
49	75%	-	2000-2005	172	133	32%	46.5	22	France
23	80% <sup>f</sup>	-	1972-1991	576	464	45%	37.8	>60	Germany

<sup>a</sup> Estudio únicamente sobre ITU recurrente.

<sup>b</sup> Para la cohorte entera, de la cual los pacientes con TR fueron un subgrupo.

<sup>c</sup> ITU recurrente definida como al menos un episodio de ITU.

<sup>d</sup> ITU recurrente hace referencia a pacientes con más de 3 episodios de ITU en el período de estudio, el cual pudo ser mayor a un año.

<sup>e</sup> Proporción de pacientes con ITU que desarrollaron ITU recurrente.

<sup>f</sup> Infecciones recurrentes fueron definidas como ITU con dos o más episodios durante un período de seguimiento de 12 meses.

<sup>g</sup> Estudio focalizado en PNA del injerto únicamente.

<sup>h</sup> No define criterios para ITU recurrente