

ARTÍCULO ORIGINAL

INFECCIONES URINARIAS POR MICROORGANISMOS MULTIRRESISTENTES EN PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES INTERNADOS

MULTIDRUG-RESISTANT MICROORGANISMS CAUSING URINARY INFECTIONS IN HOSPITALIZED PATIENTS WITH RENAL TRANSPLANT

Rubén Schiavelli¹, Martín Ajzenszlos², Daniel Di Tullio¹, Nelson Rojas Campoverde¹, Elena Maiolo², Fernando Margulis¹, Nora Gómez³, Roberto Sabbatiello¹, Mauricio Pattin¹, Miguel Raño¹

1) División Nefrología y Trasplante Renal, Hospital General de Agudos Cosme Argerich, Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

2) Unidad de Infectología, Hospital General de Agudos Cosme Argerich, Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

3) División Laboratorio Central, Hospital General de Agudos Cosme Argerich, Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Rev Nefrol Dial Traspl. 2019; 39 (1): 15 - 25

RESUMEN

Introducción: En la actualidad existe un crecimiento de infecciones urinarias en trasplantados renales, por organismos multirresistentes (OMR) que se han convertido en un desafío médico.

Objetivo: Describir la prevalencia de infección urinaria (ITU) por OMR en pacientes trasplantados renales (PTxR) hospitalizados, sus factores de riesgo, el tratamiento y la evolución a 1 año.

Material y métodos: Se revisaron las historias clínicas y los cultivos de PTxR internados infectados con OMR en el período entre el 1/1/2016 y el 31/12/2017. Se evaluaron los factores de riesgo como: género, edad avanzada, presencia prolongada de catéter doble J, complicaciones quirúrgicas e internación prolongada y la función renal al momento de la internación, al alta y al año y la aparición de rechazos al año. **Resultados:** La presencia de gérmenes multirresistentes se encontró en 58 PTxR (31,18%) que presentaron 105 episodios de ITU, 36 tuvieron una sola infección y 22 P sufrieron más de una. El 55,17% (32) fueron hombres y la edad promedio fue 50,52 ±14,24 años. Del total de pacientes 43

(74,15%) tenían factores de riesgo tales como: extracción tardía del catéter doble J en 8 (13,8%), complicaciones quirúrgicas en 11 (18,9%), internación prolongada en 12 (20,7%) y 18 (31,03%) eran mayores de 60 años. En la evolución, 9 requirieron diálisis, de los cuales 4 recuperaron la función renal. La creatinina al momento de la internación en los pacientes que no necesitaron diálisis fue de 1.8 (1.39 – 3.01) mg/dl; al alta 1.5 (1.1 – 2.1) mg/dl (p=0.025) y al año fue de 1.5 (1.18 – 2.1) mg/dl sin diferencia significativa con respecto a la del alta(p=0.089). En el seguimiento anual 5 pacientes fallecieron y 5 perdieron el injerto. La incidencia de rechazo fue del 15,51%. Los gérmenes rescatados fueron 13 *A. baumannii* cpx.(ABA) (11,92%), *E. Coli* (ECO) 24 (22,01%), *Enterobacter spp.* 4 (3,66%), *Enterococcus spp.* 3 (2,75%), *Klebsiella spp.* 58 (53,21%), *Serratia spp.* 5 (4,58%), *Proteus spp.* 1 (0,91%) y *Pseudomonas aeruginosa* (PAE)1 (0,91). De los 105 episodios de ITU, 79 se trataron con monoterapia: 57 con carbapenem (54,28%), 10 con Colistin (9,51%), 4 con Linezolid (3,8%), 4 con Piperacilina+Tazobactam (3,8%), 3 con

Ciprofloxacina (2.85%) y 1 con Nitrofurantoína (0,95%). En 26 episodios se utilizaron terapias combinadas de Carbapenem en 21 casos, colistin en 14, amikacina en 13, fosfomicina en 2 y en 1 oportunidad se utilizó tigeciclina y en otra ciprofloxacina. **Conclusión:** Las ITUs por ORM fueron frecuentes y semejantes a las descritas en otras series. No se encontraron diferencias en la evolución de la función renal, en los rechazos, en la mortalidad en las ITUs por OMR con o sin factores de riesgo asociados, tampoco se observó influencia de las ITUs recurrentes ni de las recidivantes. Son necesarios estudios ulteriores con mayor número de pacientes para evaluar pronóstico y evolución de los pacientes con estas infecciones.

PALABRAS CLAVE: trasplante renal; infecciones urinarias; gérmenes multirresistentes; morbi-mortalidad; función renal

ABSTRACT

Introduction: There exists a current growth of urinary tract infections in kidney transplant recipients caused by multidrug-resistant organisms (MRO), which has become a medical challenge. **Objective:** To describe the prevalence of urinary tract infection (UTI) from MRO in hospitalized kidney transplant recipients (KTR), their risk factors, treatment and evolution at 1 year. **Methods:** Clinical records and cultures of hospitalized KTR infected by MRO were reviewed between January 1st 2016 and Dec. 31st 2017. The following risk factors were evaluated: gender, advanced age, prolonged presence of double-J stent, surgical complications and long-term hospitalization, renal function at the time of admission, at discharge and at one year, and the appearance of any rejection after one year. **Results:** The presence of multiresistant germs was found in 58 KTR (31.18%), who presented 105 episodes of UTI; 36 of them had a single infection and 22 suffered more than one. 55.17% (32) were men and the average age was 50.52 ± 14.24 years. Of the total of patients, 43 (74.15%) had these risk factors: late extraction of double-J stent in 8

patients (13.8%), surgical complications in 11 (18.9%), long-term hospitalization in 12 (20, 7%) and 18 (31.03%) were older than 60. During evolution, 9 patients required dialysis, 4 of which recovered their renal function. The creatinine at the time of admission of the patients who did not need dialysis was 1.8 (1.39-3.01) mg/dL; at discharge it was 1.5 (1.1-2.1) mg/dL ($p = 0.025$) and after one year it was 1.5 (1.18-2.1) mg/dL without significant difference with respect to discharge ($p = 0.089$). In the annual follow-up, 5 patients died and 5 lost the transplant. The incidence of rejection was 15.51%. The presence of risk factors and recurrent and / or recurrent ITUs did not result in significant differences in renal function at follow-up, nor in patient and graft survival. The following germs were found: 13 *A. baumannii* cpx. (ABA) (11.92%); 24 *E. Coli* (ECO) (22.01%); 4 *Enterobacter* spp. (3.66%), 3 *Enterococcus* spp. (2.75%); 58 *Klebsiella* spp. (53.21%); 5 *Serratia* spp.(4.58%); 1 *Proteus* spp. (0.91%), and 1 *Pseudomonas aeruginosa* (PAE) (0.91%). Of the 105 episodes of UTI, 79 were treated with monotherapy: 57 with carbapenem (54.28%), 10 with colistin (9.51%), 4 with linezolid (3.8%), 4 with piperacillin + tazobactam (3.8%), 3 with ciprofloxacin (2.85%) and 1 with nitrofurantoin (0.95%). In 26 episodes, combined therapies of carbapenem were used in 21 cases; colistin in 14; amikacin in 13; fosfomicin in 2, and on one occasion tigecycline was used and in another, ciprofloxacin. **Conclusion:** The urinary tract infections caused by MRO were frequent and similar to those described in other series. No differences were found in the evolution of renal function, in rejections, in mortality in UTI due to MOR with or without associated risk factors, neither of recurrent UTIs influence or relapsing observed were found. Further studies with a larger number of patients are necessary to evaluate the prognosis and evolution of patients with these infections.

KEYWORDS: renal transplant; urinary infections; multi-resistant germs; morbidity and mortality; renal function

INTRODUCCIÓN

El trasplante renal es la mejor opción de tratamiento para los pacientes con enfermedad renal crónica terminal, ya que no solo mejora la calidad de vida, sino que disminuye la mortalidad con respecto a los pacientes que persisten en tratamiento supletorio con diálisis.⁽¹⁻⁴⁾

La infección urinaria (ITU) en el trasplante renal se define como un crecimiento de $>10^5$ unidades formadoras de colonias (UFC)/mL de una muestra de orina, tomada en forma apropiada y con acompañamiento de síntomas tales como disuria, dolor suprapúbico, dolor en los flancos o del riñón trasplantado, y fiebre o escalofríos.⁽⁵⁾

La ITU post trasplante es una de las complicaciones más frecuentes, ya que más de un tercio de los pacientes trasplantados padecen un episodio de ITU como mínimo⁽⁶⁾ y conlleva un aumento de la morbimortalidad de éstos. Desde el punto de vista fisiopatogénico, se origina por factores dependientes del huésped, como la inmunosupresión y las alteraciones urológicas. Estos factores, junto con los microorganismos aislados, determinan su pronóstico y evolución. Si bien no se conoce su impacto en la supervivencia del injerto⁽⁷⁾ es la causa más común de sepsis en los trasplantados renales.⁽⁸⁾ El receptor puede tener alteraciones del sistema inmune que son multicausales e incluyen el uso de inmunosupresores, las alteraciones de la integridad de la mucosa del tracto urinario, estados comórbidos concomitantes como neutropenia, linfopenia y/o desórdenes metabólicos como la diabetes o malnutrición.⁽⁹⁻¹⁰⁾

Además juegan un rol importante el sexo femenino, la edad avanzada, los episodios de rechazo, los trasplantes realizados con órganos de donantes expandidos⁽¹¹⁾ y las complicaciones quirúrgicas como el reflujo vésicoureteral del riñón trasplantado, la utilización y el tiempo de permanencia de la sonda vesical y el catéter o stent ureteral doble jota; estos últimos son utilizados para disminuir el riesgo de complicaciones urológicas como fístulas urinarias y obstrucciones. La mayoría de los estudios demuestran que estos dispositivos están

asociados con un incremento de infecciones urinarias.⁽¹²⁻¹³⁾

En cuanto a las características de los gérmenes, un microorganismo es considerado multi-resistente (OMR) cuando muestra una falta de susceptibilidad (intermedia o resistente) al menos a un agente en tres o más categorías de antimicrobianos.⁽¹⁴⁾ Pueden presentar diferentes mecanismos de resistencia como por ejemplo Blee (beta-lactamasa de espectro extendido), Betalactamasa tipo AMP-C y las carbapenemasas.⁽¹⁵⁾

En la actualidad existe un crecimiento sostenido de la incidencia de infecciones urinarias en trasplantados renales por OMR, que se han convertido en un desafío para su tratamiento debido a que existen pocos antibióticos efectivos, son de uso parenteral y tienen efectos secundarios importantes lo cual las asocia a una mala evolución.⁽¹⁶⁾

OBJETIVO

Describir la prevalencia de ITUs por OMR en pacientes trasplantados renales hospitalizados, sus factores de riesgo, el tratamiento realizado y la evolución a 1 año.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron las historias clínicas y los resultados de cultivos de pacientes trasplantados renales internados infectados con OMR en el período comprendido entre el 1/1/2016 y el 31/12/2017. Se evaluaron los factores de riesgo como: género, edad avanzada, presencia prolongada de catéter doble J, complicaciones quirúrgicas e internación prolongada. Además, se evaluó la función renal en el momento de la internación, al alta y al año y la aparición de rechazos al año.

Las muestras de hemocultivos fueron procesadas por el Sistema BacT/ALERT 3D (BioMerieux). Los aislamientos de los cultivos fueron analizados por Vitek 2C (BioMerieux) y difusión y se utilizaron métodos de detección de mecanismos de resistencia por sinergia con discos de distintos inhibidores (EDTA, ácido borónico) en caso de carbapenemasas y con disco de amoxicilina-clavulánico en caso de BLEE acorde a los criterios WHONET.⁽¹⁷⁾

Tratamiento estadístico

Las variables categóricas fueron expresadas en porcentajes y las variables continuas en media \pm desvío estándar (DE) o mediana y rango intercuartil (RIQ) de acuerdo si tuvieron distribución normal o no. Para verificar las diferencias estadísticamente significativas se utilizaron las pruebas de Chi cuadrado, Test de Student o Test de Wilcoxon respectivamente.

En todos los casos se trabajó con un nivel de confianza del 95% y se consideró significativa una $p < 0.05$. Los análisis estadísticos fueron realizados con el paquete estadístico SPSS 19 (SPSS Inc, Chicago. IL).

RESULTADOS

Durante el período en estudio se hospitalizaron 594 pacientes trasplantados renales de los cuales 282 (47,5%) fueron por infecciones y 186 (31,30%) tenían diagnóstico de ITU. La presencia de gérmenes multirresistentes se encontró en 58 de ellos (31,18%) que presentaron 105 episodios de ITU, 36 tuvieron una sola infección y 22 P sufrieron más de una. La distribución por género fue de 26 (44,82%) mujeres y 32 (55,17%) hombres, la edad promedio fue 50,52 \pm 14,24 años con un rango entre 26 y 81 años.

Cincuenta y siete (98,3%) pacientes recibieron un primer trasplante y solo hubo un retrasplante. Se trasplantaron con donante fallecido 48 (82,76%) pacientes y con donante vivo 10 (17,24%).

Todos los pacientes recibieron tratamiento inmunosupresor de Inducción, 35 (60%) con anticuerpos policlonales (timoglobulina) y 23 (40%) con anticuerpo monoclonales anti CD25 (basiliximab).

La inmunosupresión de mantenimiento fue con esteroides en los 58 (100%) pacientes, tacrolimus en 43 (74%) y micofenolato en 49 (84%). Solo 1 (1,7%) paciente recibió sirolimus y 5 (8,6%) fueron tratados con belatacept.

Del total de pacientes 43 (74,15%) tenían uno o más factores de riesgo y 15 (25,85%) no presentaban ninguno. Al desagregar los factores de riesgo observamos que 8 (13,8%)

pacientes presentaron extracción tardía del catéter doble J (>15 días), 11 (18,9%) habían tenido complicaciones quirúrgicas, 12 (20,7%) tuvieron una internación prolongada, 18 (31,03%) eran mayores de 60 años y 26 (44,82%) eran mujeres. Observamos que la ITU por OMR recidivó en el 29,31% y fue recurrente en el 22,41%. (**Tabla 1**)

La creatinina al momento de la internación de los pacientes que no necesitaron diálisis fue de 1.8 (1.39 – 3.01) mg/dl, al alta 1.5 (1.1 – 2.1) mg/dl ($p=0.025$) y al año fue de 1.5 (1.18 – 2.1) mg/dl sin diferencia significativa con respecto a la del alta ($p=0.089$).

En el seguimiento anual 5 pacientes fallecieron y 5 perdieron el injerto.

La incidencia de rechazo fue del 15,51%, 9 pacientes, 7 hombres y 2 mujeres.

Se dividieron a los pacientes entre los que tenían factores de riesgo (43 P) y los que no los presentaban (15 P) y se analizó la variación de la creatinina, la sobrevida de injerto y paciente, y de rechazo.

Con respecto a la función renal, si bien se observó un descenso entre la Cr de ingreso y la Cr de alta en ambos grupos, solo fue significativo en el grupo de pacientes con factores de riesgo, lo cual podría explicarse por un número insuficiente de pacientes. Al año de seguimiento no encontramos esa diferencia entre ambos grupos.

Cuando analizamos el resto de las complicaciones (sobrevida del injerto, del paciente y rechazo) no encontramos diferencias estadísticamente significativas.

Las infecciones recurrentes y recidivas no tuvieron relación con la evolución de la función renal.

Los gérmenes rescatados fueron 13 *A. baumannii* cpx. (ABA) (11,92%), *E. Coli* (ECO) 25 (22,01%), *Enterobacter spp.* 4 (3,66%), *Enterococcus spp.* 3 (2,75%), *Klebsiella spp.* 58 (53,21%), *Serratia spp.* 5 (4,58%), *Proteus spp.* 1 (0,91%) y *Pseudomonas aeruginosa* (PAE) 1 (0,91%), en la **Tabla 2** se pueden ver los gérmenes y sus mecanismos de resistencia.

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de 58 pacientes divididos por género

	Todos	masculinos	Femeninos	P
Número	58	32	26	
Edad Promedio en años		50,93	50,42	NS
Pacientes ≥ 60 años	18	10	8	NS
Tipo de Tx				
Donante Fallecido	48	25	23	NS
Donante Vivo	10	7	3	NS
Tiempo medio desde el trasplante (meses)	38,48	24	56,3	0.03
Retiro tardío catéter doble J	8	6	2	NS
Complicación quirúrgica	11	6	5	NS
Internación Prolongada	12	6	6	NS
Recidiva de ITU	17	9	8	NS
Recurrencia de ITU	13	9	4	NS
Inmunosupresión				
Inducción Timoglobulina	35	16	19	NS
Inducción Anti CD25	23	17	6	0,01
Mantenimiento				
Tacrolimus	43	25	18	NS
MMF/MFS	49	29	20	NS
Sirolimus	1	1	0	NS
Esteroides	58	32	26	NS
Belatacept	5	5	0	0.03
Azatioprina	5	1	4	NS
Ciclosporina	4	1	3	NS

De los pacientes que se internaron por ITU a OMR 9 requirieron diálisis, de los cuales 4 recuperaron la función renal que se mantuvo estable al año.

Tabla 2. Distribución de los episodios por germen y sus mecanismos de resistencia

	Total	Blee	Carbapenemasa	Vancomicina R	Hiperproducción de oxacilinasas	Multisensible
ABA	13				13	
<i>E. Coli</i>	24	22	1			1*
<i>Enterobacter spp</i>	4	4				
<i>Enterococcus spp</i>	3			3		
<i>Klebsiella spp.</i>	58	38	18			
<i>Serratia spp.</i>	5	4	1			
<i>Proteus spp.</i>	1		1			
PAE	1					1*

Se observaron 105 infecciones urinarias con 109 gérmenes, 101 episodios con 1 solo germen y 4 con 2 gérmenes de los cuales 2 fueron con OMR y 2 con 1 OMR más 1 multisensible*

De los 105 episodios de ITU, 79 se trataron con monoterapia: 57 con carbapenem (54,28%), 10 con Colistin (9,51%), 4 con Linezolid (3,8%), 4 con Piperacilina+Tazobactam (3,8%), 3 con Ciprofloxacina (2,85%) y 1 con Nitrofurantoína (0,95%).

En 26 episodios se utilizaron terapias combinadas de Carbapenem en 21 casos, colistin en 14, amikacina en 13, fosfomicina en 2 y en 1 oportunidad se utilizó tigeciclina y en otra ciprofloxacina.

DISCUSIÓN

Las ITUs causadas por bacterias tienen una incidencia variable; en un estudio conducido por 18 meses en un centro con más de 100 trasplantes anuales, se describe una incidencia del 43% de los pacientes admitidos por guardia.⁽¹⁸⁾

Otros estudios refieren un rango más amplio de incidencia que va entre 7 al 80%.⁽¹⁹⁻²⁰⁾

La diferente incidencia de las ITUs en los trabajos publicados puede deberse a la falta de un criterio uniforme de diagnóstico, a contemplar diferentes poblaciones, al uso de varios regímenes de antibióticos y a una duración de seguimiento variable.⁽²¹⁾

En nuestro trabajo, en el período de observación de 2 años, se diagnosticaron 186 ITUs bacterianas (31,30%).

En los últimos años se ha observado un aumento de la incidencia de infecciones post trasplante con OMR. En nuestra serie en estudio sobre el total de las ITUs los OMR fueron responsables en el 31,18% de los casos de ITUs, cifra semejante a la encontrada en la literatura.⁽²²⁾

Se reconoce al género femenino como un factor de riesgo para ITUs en el post trasplante y esto es debido a los mismos factores anatómicos del tracto urinario de la población no trasplantada⁽²³⁻²⁴⁾. Sin embargo muchos autores no han encontrado esta diferencia de género en cuanto a la incidencia⁽²⁵⁾. Los autores que describen más frecuencia en mujeres informan una incidencia de hasta 60% luego de los 6 meses de trasplante.⁽²⁶⁾ En nuestro estudio la prevalen-

cia de la ITU fue mayor en el sexo masculino (55,17%).

Casi el 60% de las bacteriemias después del trasplante renal son debidas a la presencia de sonda vesical,⁽²⁷⁻²⁸⁾ Esto ha llevado a intentos de disminuir el tiempo de su uso. Con respecto al tiempo de permanencia de la sonda vesical los datos en la literatura no son concluyentes,⁽²⁹⁾ de todas maneras existen trabajos que demuestran que la utilización por períodos cortos, entre 36 hs y 3 días, disminuye el riesgo de infecciones urinarias sin aumentar las complicaciones urológicas que se mantienen entre 1,5% al 2%.⁽³⁰⁻³²⁾ A ninguno de nuestros pacientes se les retiró la sonda vesical antes de los 4 días post cirugía.

No existe consenso entre los centros de trasplante sobre el momento oportuno para retirar el catéter doble J; en un meta-análisis realizado por Cai JF⁽³³⁾ se observó una disminución de las infecciones urinarias cuando el mismo era removido en forma temprana, antes de los 7 días, comparado con una retirada tardía más allá de los 14 días posterior al trasplante. Cabe aclarar que no se observaron diferencias significativas en la aparición de complicaciones urológicas entre los grupos de retirada temprana y tardía. En el grupo de pacientes en estudio la extracción tardía del catéter doble J se observó como un factor de riesgo en el 18%, si bien este dato debe completarse con la incidencia de infecciones urinarias por todo tipo de microorganismos, información que excede el objetivo de este trabajo, parecería recomendable revisar el tiempo de extracción del catéter doble J que se hubiera colocado en forma profiláctica.

En este estudio hemos descripto la internación prolongada como factor de riesgo basándonos en estudios de población general.⁽³⁴⁾ En un estudio realizado sobre 235 residentes de centros de cuidados de salud se describió hasta 36,2% de portadores de uno o más OMR y hasta un 5,5% portadores de 2 o más OMR distintos. Los mismos tenían como antecedentes internaciones prolongadas en los últimos 3 meses.⁽³⁵⁾ Los pacientes trasplantados muchas veces tienen internaciones prolongadas debido a complica-

ciones y comorbilidades quedando expuestos a los mismos riesgos. El análisis de estas internaciones prolongadas como factor de riesgo de infecciones adquiridas en el medio hospitalario en nuestros pacientes alcanzó un 22%.

Con respecto a las complicaciones quirúrgicas como factor de riesgo para ITU, en nuestro estudio alcanzó el 18,9% de los pacientes infectados con OMR, datos similares a los publicados en un estudio sobre 417 pacientes en el cual la reintervención quirúrgica dentro de los 3 meses post trasplante tuvo una incidencia de ITU del 20 % con una diferencia significativa con los que no las tuvieron.⁽³⁶⁾

Otro aspecto relevante asociados a ITUS por OMR es la recaída, definida como el resultado del fallo en erradicar la infección original y generalmente con el mismo germen que frecuentemente puede cambiar el patrón de resistencia. En nuestro estudio fue hallada en un 29,31%.

Con respecto a la ITU recurrente que se define como la presencia de 3 o más episodios de ITU sintomática en 1 año o 2 episodios en 6 meses generalmente con cepas diferentes, en un estudio realizado en sobre 867 pacientes trasplantados renales con al menos un episodio de ITU, 64 pacientes (6.2%) desarrollaron ITU recurrente.⁽³⁷⁾ Cabe aclarar que este porcentaje está realizado sobre la totalidad de las infecciones urinarias. Los factores predisponentes para la ITU recurrente incluyen la infección nosocomial por bacterias multirresistentes, especialmente KPC. La razón de esta asociación es desconocida, una posibilidad es que estos microorganismos actúen conjuntamente con factores de invasión celular y expresión de adhesinas fimbriales como mecanismo de adherencia.⁽³⁸⁻⁴⁰⁾ En nuestro estudio alcanzó una incidencia de 22,41% semejante a la descrita por diferentes autores.⁽⁴¹⁻⁴²⁾

La recurrencia y la recaída son más frecuentes en pacientes con un primer o segundo episodio de ITU causada por organismo multirresistente (OMR).

Con respecto a esta afirmación debemos aclarar que nuestro estudio tiene la limitante de

describir sólo las ITUs producidas por OMR, lo que hace que nuestros resultados no puedan compararse con estudios que informan la incidencia de recurrencia o recaída en población con ITUs por OMR y no OMR.

La distribución de ORM en nuestro estudio muestra mayor frecuencia de *Klebsiella pneumoniae* 53,21% de las cuales 67,2% fueron productora de BLEE y 32,8% fueron resistentes a carbapenem. En un estudio realizado sobre 108 pacientes se observó que la aparición de *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenem y *Klebsiella* productora de BLEE se distribuían en forma semejante.⁽⁴³⁾

Los aislamientos de E. Coli alcanzaron un 22%, de las cuales la mayoría (91,6%) fueron BLEE y solo el 4,16% fueron productoras de carbapenemasa. Estos datos concuerdan con la incidencia de 26% observada en el registro español RESITRA.⁽¹⁴⁾

El *Acinetobacter baumannii* se aisló en un 12,38% de nuestros pacientes con una incidencia más alta que en otros trabajos. En un estudio que evaluó 14 pacientes trasplantados de órganos sólidos se aisló A. baumannii en 6 (42.9%), pero solo uno era un trasplante renal.⁽⁴⁴⁾

En nuestro estudio, los aislamientos de *Serratia* fueron del 4,71% (80% BLEE y 20% productores de carbapenemasas) y de *Enterococo* fueron de 2,85%, en estos últimos todos fueron resistentes a Vancomicina. En la literatura internacional, en datos de una cohorte de 291 aislamientos en pacientes trasplantados renales, los aislamientos de *Serratia* correspondieron a 32,3% mientras que entre los gérmenes Gram positivos 31,2% fueron *enterococo* y de ellos 11% eran resistentes a Vancomicina.⁽⁴⁵⁾

El resto de los OMR aislados en nuestro trabajo tuvieron baja incidencia con resultados semejantes a los referidos en la literatura.⁽¹⁴⁾

El impacto real de la ITUs en el paciente trasplantado se mantiene bajo debate y existen diferentes estudios con resultados controversiales en cuanto a morbilidad y mortalidad.

El curso benigno de todas las infecciones se ha puesto en duda en los últimos años en los

cuales se ha acumulado evidencia del impacto de la ITU en la función del injerto y en la salud del paciente. Las ITUs pueden complicarse con pielonefritis y potencial sepsis particularmente el periodo post trasplante temprano cuando la mortalidad asociada a bacteriemia es alta.⁽²¹⁾

Cabe aclarar que usualmente las ITUs del tracto inferior no tienen efecto sobre la función del injerto mientras que la pielonefritis puede empeorarla y además incrementar la mortalidad.⁽⁴⁵⁻⁴⁶⁾

En un estudio realizado por el Medicare sobre trasplantados renales entre el 2000 y el 2011 se observó un incremento de la mortalidad del 41% y de la pérdida del injerto de un 29% entre los pacientes con ITUs.⁽⁴⁷⁾

Con respecto a las ITUs recidivantes y recurrentes para algunos autores no existen resultados concluyentes sobre la influencia de estas en la evolución del paciente trasplantado (Dupont PJ, 2007). Otros estudios muestran en estas infecciones mayor riesgo de falla del injerto y de mortalidad.⁽⁴⁸⁾

Nuestro estudio mostró una pérdida del injerto del 8,6% y una mortalidad de 8,6%.

En los pacientes restantes se observó una mejoría de la función renal después del tratamiento, que se mantuvo en el seguimiento, sin hallar ninguna influencia de los factores de riesgo ni de las ITUs recurrentes ni de las recidivantes.

La importancia de este trabajo es poder mostrar el peor escenario desde el punto de vista del agente causal, y del impacto sobre la morbimortalidad de los pacientes de una complicación frecuente como son las ITUs post trasplante.

Sabemos que las infecciones son la principal causa de hospitalizaciones después del trasplante y representan la causa de sepsis más importante.⁽¹⁸⁾ En nuestro estudio las infecciones constituyeron el 47,5% y las ITUs el 31,30% de todos los diagnósticos de egreso de los pacientes trasplantados en el periodo estudiado.

Cuando consideramos a aquellos pacientes con internaciones prolongadas y los que fueron intervenidos quirúrgicamente por complicacio-

nes relacionadas al trasplante, se advierte que presentan un mecanismo de infección que incluye la colonización por ORM a través de una mayor exposición de la flora hospitalaria.

Por otro lado, el análisis de los gérmenes causales y sus tratamientos nos permite conocer la evolución de la flora prevalente y así realizar estrategias dirigidas a mejorar la profilaxis, los tratamientos empíricos y las medidas de control de transmisión y uso racional de los antibióticos.

CONCLUSIÓN

Las ITUs por ORM fueron frecuentes y semejantes a la descritas en otras series. No se encontraron diferencias en la evolución de la función renal, en los rechazos, en la mortalidad en las ITUs por OMR con o sin factores de riesgo asociados, tampoco se observó influencia de las ITUs recurrentes ni de las recidivantes. Son necesarios estudios ulteriores con mayor número de pacientes para evaluar pronóstico y evolución de los pacientes con estas infecciones.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no poseer ningún interés comercial o asociativo que presente un conflicto de intereses con el trabajo presentado.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Suthanthiran M1, Strom TB. Renal transplantation. *N Engl J Med.* 1994;331(6):365-76.
- 2) Port FK, Wolfe RA, Mauger EA, Berling DP, Jiang K. Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. *JAMA.* 1993;270(11):1339-43.
- 3) Schnuelle P, Lorenz D, Trede M, Van Der Woude FJ. Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9(11):2135-41.
- 4) Wu MJ, Yu TM, Lin CL, Kao CH. Propensity Score-Matched Analysis of the Survival Benefit from Kidney Transplantation in Patients with End-Stage Renal Disease. *J Clin Med.* 2018;7(11):E388.

- 5) Parasuraman R, Julian K; AST Infectious Diseases Community of Practice. Urinary tract infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2013;13(Suppl 4):327-36.
- 6) Wu X, Dong Y, Liu Y, Li Y, Sun Y, Wang J, et al. The prevalence and predictive factors of urinary tract infection in patients undergoing renal transplantation: A meta-analysis. *Am J Infect Control.* 2016;44(11):1261-68.
- 7) Chacón-Mora N, Pachón Díaz J, Cordero Matía E. Urinary tract infection in kidney transplant recipients. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017;35(4):255-9.
- 8) Schmaldienst S, Dittrich E, Hörl WH. Urinary tract infections after renal transplantation. *Curr Opin Urol.* 2002;12(2):125-30.
- 9) Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med.* 2007;357(25):2601-14.
- 10) Veroux M, Giuffrida G, Corona D, Gagliano M, Scriffignano V, Vizcarra D, et al. Infective complications in renal allograft recipients: epidemiology and outcome. *Transplant Proc.* 2008;40(6):1873-6.
- 11) Hollyer I, Ison MG. The challenge of urinary tract infections in renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2018;20(2):e12828.
- 12) Shohab D, Khawaja A, Atif E, Jamil I, Ali I, Akhter S. Frequency of occurrence of urinary tract infection in double j stented versus non-stented renal transplant recipients. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2015;26(3):443-6.
- 13) Galindo Sacristán P, Pérez Marfil A, Osorio Moratalla JM, de Gracia Guindo C, Ruiz Fuentes C, Castilla Barbosa YA, et al. Predictive factors of infection in the first year after kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2013;45(10):3620-3.
- 14) Aguado JM, Silva JT, Fernández-Ruiz M, Cordero E, Fortún J, Gudíol C, et al. Management of multidrug resistant Gram-negative bacilli infections in solid organ transplant recipients: SET/GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations. *Transplant Rev (Orlando).* 2018;32(1):36-57.
- 15) van Duin D, van Delden C; AST Infectious Diseases Community of Practice. Multidrug-resistant gram-negative bacteria infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2013;13(Suppl 4):31-41.
- 16) Bodro M, Sanclemente G, Lipperheide I, Allali M, Marco F, Bosch J, 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):1021-7.
- 17) Servicio Antimicrobianos, Departamento Bacteriología, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas (INEI) - ANLIS Dr. Carlos G. Malbrán. Protocolo de trabajo Red WHONET Argentina [Internet]. Buenos Aires, 2017. 48 p. Disponible en: <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2014/10/Protocolo-WHONET-consensuado-2017-final.pdf> (citado: 18/02/2019).
- 18) Trzeciak S, Sharer R, Piper D, Chan T, Kessler C, Dellinger RP, et al. Infections and severe sepsis in solid-organ transplant patients admitted from a university-based ED. *Am J Emerg Med.* 2004;22(7):530-3.
- 19) Karakayali H, Emiroğlu R, Arslan G, Bilgin N, Haberal M. Major infectious complications after kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2001;33(1-2):1816-7.
- 20) Müller V, Becker G, Delfs M, Albrecht KH, Philipp T, Heemann U. Do urinary tract infections trigger chronic kidney transplant rejection in man? *J Urol.* 1998;159(6):1826-9.
- 21) Fiorentino M, Pesce F, Schena A, Simone S, Castellano G, Gesualdo L. Updates on urinary tract infections in kidney transplantation. *J Nephrol.* 2019 Jan.
- 22) Gozdowska J, Czerwińska M, Chabros Ł, Młynarczyk G, Kwiatkowski A, Chmura A, et al. Urinary Tract Infections in Kidney Transplant Recipients Hospitalized at a Transplantation and Nephrology Ward: 1-Year Follow-up. *Transplant Proc.* 2016;48(5):1580-9.
- 22) Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, Morawski K, Garnick J, El-Amm JM, et al. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. *Clin Transplant.* 2006;20(4):401-9.
- 24) 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):230-5.
- 25) Jung GO, Chun JM, Park JB, Choi GS, Kwon CH, Joh JW, et al. Clinical significance of posttransplantation vesicoureteral reflux during short-term period after kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2008;40(7):2339-41.
- 26) Wu SW, Liu KS, Lin CK, Hung TW, Tsai HC, Chang HR, et al. Community-acquired urinary tract infection in kidney transplantation: risk factors for bacteremia and recurrent infection. *J Formos Med*

- Assoc.* 2013;112(3):138-43.
- 27) Siskind E, Sameyah E, Goncharuk E, Olsen EM, Feldman J, Giovinazzo K, et al. Removal of foley catheters in live donor kidney transplant recipients on postoperative day 1 does not increase the incidence of urine leaks. *Int J Angiol.* 2013;22(1):45-8.
- 28) Dantas SR, Kuboyama RH, Mazzali M, Moretti ML. Nosocomial infections in renal transplant patients: risk factors and treatment implications associated with urinary tract and surgical site infections. *J Hosp Infect.* 2006;63(2):117-23.
- 29) Guler S, Cimen S, Hurton S, Molinari M. Risks and Benefits of Early Catheter Removal After Renal Transplantation. *Transplant Proc.* 2015;47(10):2855-9.
- 30) Sagalowsky AI, Ransler CW, Peters PC, Dickerman RM, Gailiunas P, Helderman, et al. Urologic complications in 505 renal transplants with early catheter removal. *J Urol.* 1983;129(5):929-32.
- 31) Rabkin DG, Stifelman MD, Birkhoff J, Richardson KA, Cohen D, Nowygrod R, et al. Early catheter removal decreases incidence of urinary tract infections in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 1998;30(8):4314-6.
- 32) Glazer ES, Akhavanheidari M, Benedict K, James S, Molmenti E. Cadaveric renal transplant recipients can safely tolerate removal of bladder catheters within 48 h of transplant. *Int J Angiol.* 2009;18(2):69-70.
- 33) 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.
- 34) Osthoff M, McGuinness SL, Wagen AZ, Eisen DP. Urinary tract infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Gram-negative bacteria: identification of risk factors and outcome predictors in an Australian tertiary referral hospital. *Int J Infect Dis.* 2015;34:79-83.
- 35) Del Rosario-Quintana C, Tosco-Núñez T, Lorenzo L, Martín-Sánchez AM, Molina-Cabrillana J. [Prevalence and risk factors of multi-drug resistant organism colonization among long-term care facilities in Gran Canaria (Spain)]. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2015;50(5):232-6.
- 36) Ooms L, IJzermans J, Voor In 't Holt A, Betjes M, Vos M, Terkivatan T. Urinary Tract Infections After Kidney Transplantation: A Risk Factor Analysis of 417 Patients. *Ann Transplant.* 2017;22:402-8.
- 37) Tawab KA, Gheith O, Al Otaibi T, Nampoory N, Mansour H, Halim MA, et al. Recurrent Urinary Tract Infection Among Renal Transplant Recipients: Risk Factors and Long-Term Outcome. *Exp Clin Transplant.* 2017;15(2):157-63.
- 38) Cárdenas-Perea ME, Cruz y López OR, Gándara-Ramírez JL, Pérez-Hernández MA. Factores de virulencia bacteriana: la "inteligencia" de las bacterias. *Elementos.* 2014;21(94):35-43.
- 39) Sahly H, Keisari Y, Ofek I. Manno(rhamno)biose-containing capsular polysaccharides of *Klebsiella pneumoniae* enhance opsono-stimulation of human polymorphonuclear leukocytes. *J Innate Immun.* 2009;1(2):136-44.
- 40) Hollyer I, Ison MG. The challenge of urinary tract infections in renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2018;20(2):e12828.
- 41) Song JC, Hwang HS, Yoon HE, Kim JC, Choi BS, Kim YS, et al. Endoscopic subureteral polydimethylsiloxane injection and prevention of recurrent acute graft pyelonephritis. *Nephron Clin Pract.* 2011;117(4):c385-9.
- 42) Dupont PJ, Psimenou E, Lord R, Buscombe JR, Hilson AJ, Sweny P. Late recurrent urinary tract infections may produce renal allograft scarring even in the absence of symptoms or vesicoureteric reflux. *Transplantation.* 2007;84(3):351-5.
- 43) Brizendine KD, Richter SS, Cober ED, van Duin D. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* urinary tract infection following solid organ transplantation. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(1):553-7.
- 44) Reddy P, Zembower TR, Ison MG, Baker TA, Stosor V. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections after organ transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2010;12(1):87-93.
- 45) Kawecki D, Kwiatkowski A, Sawicka-Grzelak A, Durlik M, Paczek L, Chmura A, et al. Urinary tract infections in the early posttransplant period after kidney transplantation: etiologic agents and their susceptibility. *Transplant Proc.* 2011;43(8):2991-3.
- 46) Pellé G, Vimont S, Levy PP, Hertig A, Ouali N, Chassin C, et al. Acute pyelonephritis represents a risk factor impairing long-term kidney graft function. *Am J Transplant.* 2007;7(4):899-907.
- 47) Naik AS, Dharnidharka VR, Schnitzler MA, Brennan DC, Segev DL, Axelrod D, et al. Clinical

and economic consequences of first-year urinary tract infections, sepsis, and pneumonia in contemporary kidney transplantation practice. *Transpl Int.* 2016;29(2):241-52.

48) Abbott KC, Swanson SJ, Richter ER, Bohen 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.

Recibido en su forma original: 13 de febrero de 2019

En su forma en corregida: 20 de febrero de 2019

Aceptación final: 24 de febrero de 2019

Dr. Rubén Schiavelli

División Nefrología y Trasplante Renal, Hospital General de Agudos Cosme Argerich,

Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

e-mail: rubenschlavelli@yahoo.com.ar