

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA



**FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**

**FACTORES QUE INFLUYEN EN LA
INCIDENCIA Y PRONÓSTICO DE LAS
INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO EN
PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES**

D.^a Patricia Parra Serván

TESIS DOCTORAL

Abril de 2018

PROF. Dr. D. FRANCISCO SANTIAGO LOZANO SÁNCHEZ, DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA.

CERTIFICA:

Que la presente Tesis Doctoral, titulada “Factores que influyen en la incidencia y pronóstico de las infecciones del tracto urinario en pacientes trasplantados renales”, realizada por D^a. Patricia Parra Serván, para optar al Título de Doctor por la Universidad de Salamanca, reúne todas las condiciones necesarias para su presentación y defensa ante el Tribunal Calificador.

Para que conste y a petición del interesado, expido el presente certificado en Salamanca a 2 de abril de 2018.

Fdo. Prof. D. Francisco Santiago Lozano Sánchez.

COMO DIRECTORES:

DR. D. JOSÉ LUIS ÁLVAREZ-OSSORIO FERNÁNDEZ, DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA, ESPECIALISTA EN UROLOGÍA, PROFESOR ASOCIADO DE UROLOGÍA DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE CÁDIZ.

DR. D. JESÚS MARÍA ROSETY RODRÍGUEZ, DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA, ESPECIALISTA EN UROLOGÍA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DEL MAR DE CÁDIZ.

COMO TUTORA:

DRA. DÑA. MARÍA FERNANDA LORENZO GÓMEZ, DOCTORA EN MEDICINA Y CIRUGÍA, ESPECIALISTA EN UROLOGÍA, PROFESORA ASOCIADA DE UROLOGÍA, ACREDITADA PROFESORA CONTRATADO DOCTOR, DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA.

CERTIFICAN:

Que D^a. Patricia Parra Serván ha realizado bajo su dirección y tutorización el trabajo titulado “Factores que influyen en la incidencia y pronóstico de las infecciones del tracto urinario en pacientes trasplantados renales”, considerando que reúne las condiciones necesarias para ser presentado como Tesis Doctoral en la Universidad de Salamanca.

Para que así conste y obre a los efectos oportunos, se expide el presente certificado, en Salamanca a 2 de abril de 2018.

Fdo. Dr. JL Álvarez-Ossorio Fernández. Fdo. Dr. J Rosety Rodríguez. Fdo. Dra. MF Lorenzo Gómez.

A mis padres por darme la vida y enseñarme a vivirla
A mis hermanos, mis personas incondicionales
A mis abuelas, guerreras luchadoras
A mis abuelos, siempre os llevaré conmigo
A mis amigos emeritenses y gaditanos por acompañarme
A Suso, el mejor regalo que me dio la vida

AGRADECIMIENTOS

Deseo dejar constancia de mi agradecimiento a todos los profesionales que han hecho posible este trabajo.

A mis Directores, Dr. Álvarez-Ossorio Fernández y Dr. Rosety Rodríguez, por su apoyo ante las dificultades del día a día y todos los conocimientos que me han inculcado.

A mi Tutora, Dra. Lorenzo Gómez por su gran dedicación y cariño en todo aquello que trabaja, por hacer que un gran esfuerzo parezca un camino de rosas.

A todo el Departamento de Cirugía, a su Director Prof. Dr. D. Francisco Santiago Lozano Sánchez, por permitirme desarrollar este trabajo, y en especial a la Dra. Lorenzo Gómez por facilitarme el acceso a la investigación haciendo que me ilusione y forme parte de mi ser como especialista. Por transmitirme el rigor científico y la profesionalidad.

A mis compañeros del Servicio de Urología del Hospital Universitario Puerta del Mar: a Juan Fariñas por mis primeros pasos en la cirugía, a Manolo Merlo por sus consejos, a Juan Soto por valorarme como cirujana y enseñarme a cómo serlo, a Blanca Madurga por su carisma, a Maria José Ledo por su cariño y dedicación, a Manolo Soto por ser un ejemplo de paciencia y humildad; y a Rodrigo García-Baquero por confiar en mí. Es fundamental el poder haber contado con mis antiguos y actuales residentes: Ángela Conde, Cristina León, Javier Amores, Javier Cañete, Ana Ojeda, Cristina Fernández, Álvaro Flor y Jesús Agüera; mis segundos hermanos que siempre han estado para cuidarme y a los que quiero de corazón.

Al Servicio de Nefrología del Hospital Universitario Puerta del Mar, porque sin ellos no sería posible este trabajo y en especial a la Dra. Teresa García Álvarez y la Dra. María Montero por su inmensa dulzura que convierte la experiencia del trasplante renal en el procedimiento más humano que conozco.

Al Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Puerta del Mar, con especial mención al Dr. Manuel Rodríguez el cual pone tanta entrega en su trabajo que lo hace apasionante.

A todos los colaboradores del Grupo de Investigación Multidisciplinar por su ardua labor y rigor científico.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	17
1.Infección del tracto urinario	19
1.1.Definición	19
1.2.Epidemiología	21
1.3.Importancia en la calidad de vida e impacto económico.	23
1.4.Etiología	24
1.5.Patogenia	29
1.5.1.Factores dependientes del patógeno: Factores de virulencia bacteriana.	30
1.5.1.1.Inherente al propio microorganismo.	30
1.5.1.2.Resistencia bacteriana al suero	31
1.5.1.3.Resistencia microbiana	32
1.5.2.Factores dependientes del huésped: Mecanismos defensivos del huésped.	34
1.5.3.Mecanismos de invasión bacteriana.	36
1.6.Clasificación	38
1.7.Síndromes clínicos	45
1.7.1.ITU no complicadas en adultos	45
1.7.1.1.Cistitis	45
1.7.1.2.Pielonefritis aguda	48
1.7.1.3.Bacteriuria asintomática	51
1.7.2.ITU complicada debido a trastornos urológicos	53
1.7.3.ITU complicada en el varón	56

1.8.Tratamiento	57
1.8.1.Tratamiento de la infección del tracto urinario no complicada	59
1.8.2.Tratamiento de la infección del tracto urinario complicada	63
1.8.3.Elección del tratamiento	64
1.8.4.Duración del tratamiento	67
1.8.5.Seguimiento después del tratamiento	67
1.8.6.Resistencia a antibióticos	68
2.Infección del tracto urinario de repetición	70
2.1.Definición y epidemiología	70
2.2.Clasificación	71
2.3.Factores de riesgo	71
2.4.Etiología	73
2.5.Patogenia	73
2.6.Tratamiento	74
2.7.Profilaxis	75
2.7.1.Antimicrobianos	75
2.7.2.Profilaxis inmunoactiva	78
2.7.3.Estrógenos locales	80
2.7.4.Probióticos	80
2.7.5.Proantocianidinas	81
2.7.6.D-Manosa	82
2.7.7.Instilaciones vesicales	82
2.7.8.Otros productos	82
3.Trasplante renal	83

3.1.Historia del trasplante renal	83
3.1.1. Historia del trasplante renal en el mundo	83
3.1.2.Historia del trasplante renal en España	91
3.2.Legislación	94
3.2.1.Legislación en España	94
3.2.2.Legislación en el extranjero	99
3.3.Evaluación de donante y receptor	103
3.4.Tratamiento quirúrgico y medico	107
3.5.Complicaciones	111
3.6.Seguimiento	112
4.Infección del tracto urinario en el trasplantado renal	114
4.1.Epidemiología	114
4.1.1.Frecuencia	114
4.1.2.Agentes etiológicos	117
4.1.3.Cronología	119
4.1.4.Factores de riesgo	121
4.1.4.1.Edad	121
4.1.4.2.Sexo	123
4.1.4.3.Comorbilidades y peculiaridades del receptor	125
4.1.4.4.Enfermedad inicial	128
4.1.4.5.Diálisis	129
4.1.4.6.Aspectos del donante	131
4.1.4.7.Aspectos quirúrgicos y manipulación urológica	135

4.1.4.8.Cateterismo vesical y ureteral	138
4.1.4.9.Fármacos	143
4.1.4.10.Rechazo agudo y crónico	147
4.1.4.11.Citomegalovirus y otros virus	149
4.1.5.Patogénesis	151
4.1.6.Repercusión	155
4.2.Diagnóstico	163
4.2.1.Diagnóstico pretrasplante	163
4.2.2.Diagnóstico postrasplante	164
4.3.Tratamiento	175
4.4.Prevenición	183
4.4.1.Profilaxis habitual: preoperatoria, intraoperatoria y postoperatoria	183
4.4.2.Profilaxis de infecciones del tracto urinario de repetición	190
4.5.Repercusión sobre el injerto renal	192
4.5.1.Definiciones	192
4.5.2.Relación entre la infección urinaria y el daño renal	194
4.5.3.Etiología	200
4.5.4.Patogenia	201
2.HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO	211
3.MATERIAL Y MÉTODOS	215
3.1.Generalidades.	217
3.2.Instalaciones.	217
3.3.Método.	217
3.3.1.Selección muestral.	217

3.3.2.Diseño del estudio.	217
3.3.3.Grupos de estudio.	218
3.3.4. Variables a estudiar.	219
3.4.Consentimientos informados.	220
3.5.Análisis estadístico.	220
3.6.Conflicto de intereses.	221
4.RESULTADOS	223
1.Cifras de resultados globales	225
2.Edad	226
3.Índice de masa corporal (IMC)	230
4.Cultivos de orina	233
5.Evolución post-trasplante	235
6.Sexo	258
7.Infección del tracto urinario pre-trasplante	264
8.Microorganismos	270
9.Resistencia y sensibilidad expresadas por los microorganismos	291
10.Causas de trasplante	314
11. Inmunosupresores	330
12.Diagnósticos secundarios	341
5.DISCUSIÓN	371
5.1.Infección del tracto urinario en el trasplantado renal	377
5.2.Tratamiento, profilaxis y resistencia a antibióticos	386
5.3.Infección del tracto urinario y daño renal	391

5.4. Limitaciones	393
5.5. Futuras direcciones	396
6.CONCLUSIONES	399
7. BIBLIOGRAFÍA	403
8.ANEXOS	431
Anexo 1. Abreviaturas utilizadas en el texto	433
Anexo 2. Leyenda de figuras	439
Anexo 3. Leyenda de tablas	441

I.INTRODUCCIÓN

1.INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO

1.1.Definición

La infección del tracto urinario (ITU) está definida como la presencia de un número significativo de bacterias en el tracto urinario que ocasiona una respuesta inflamatoria del urotelio, asociada a síntomas, bacteriuria y piuria. Esta presencia de bacterias en la vía urinaria puede o no producir síntomas (1).

En el antiguo Egipto, a través de información obtenida del papiro de Ebers, se recomendaba la mirra y otras hierbas para el tratamiento de los síntomas urinarios. Hipócrates creía que las enfermedades provenían del desequilibrio en los 4 humores. Rufus de Éfeso, en la antigua Roma, escribió el primer libro de Urología donde hacía mención a la nefritis, causada por las excesivas relaciones sexuales, el montar a caballo y “humores” inapropiados; en el absceso renal, se recomendaba el uso de agentes cáusticos pero no el drenaje quirúrgico. Posteriormente, Galeno consideró la etiología del absceso renal dependiente de la litiasis y su drenaje era un signo de buena evolución. En la Edad media se inició el estudio de la orina con sus características como el olor, claridad, color, etc. Avicena describió la historia natural de las enfermedades renales como la nefritis, pielitis, tuberculosis, abscesos y cálculos. La teoría de las bacterias cambió de forma radical los conceptos en cuanto a ITU. En torno al año 1880, la inflamación vesical era tratada con medidas conservadoras como el reposo en cama, compresas tibias de hierbas, baños de asiento, etc. El ácido tánico y gálico se utilizaron en el tratamiento de la inflamación vesical y, cuando no podían ser ingeridos, se inyectaban directamente en la vejiga. William P. Osler describió los esquemas de tratamiento conservador y activo para la fiebre urinaria. Antes de la teoría de las bacterias de Koch a finales del siglo XIX, la fisiopatología de las ITU era poco conocida y estudiada y las discusiones se basaban en los síntomas (2).

El siglo XX representó un cambio importante en esta patología con el desarrollo de los antisépticos urinarios, fármacos de uso vía oral e intravenosa. Más adelante, el desarrollo de nuevos antibióticos, de esquemas de tratamiento y de pruebas diagnósticas, etc; fueron determinantes para el control de esta patología (3).

La bacteriuria es la presencia de bacterias en la orina. Será significativa de acuerdo a un contexto clínico, dependiendo de la presencia de síntomas, tipo de bacteria, número

de unidades formadoras de colonias (UFC) detectadas así como el método de recogida de la muestra y el género del paciente (4).

La bacteriuria significativa y los síntomas pueden no siempre presentarse de forma conjunta. Puede haber pacientes con síntomas de ITU y urocultivos negativos hasta en un 20% de los casos; también puede darse la condición a la inversa, ausencia de síntomas con bacteriuria significativa: Bacteriuria Asintomática (BA) (5). La piuria es la presencia de leucocitos en orina y es indicativa, en general, de la presencia de una respuesta inflamatoria del epitelio urinario a una agresión. La bacteriuria sin piuria refleja colonización bacteriana; la piuria sin bacteriuria obliga a descartar patologías como la tuberculosis, litiasis o enfermedades malignas (Schaefer 2004).

Según el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) y la Red Nacional de Seguridad Sanitaria (NHSN) una infección sintomática del tracto urinario debe cumplir al menos 1 de los siguientes criterios:

1. El paciente tiene al menos 1 de los siguientes signos o síntomas sin otra causa reconocida: fiebre, urgencia, frecuencia, disuria o sensibilidad suprapúbica; y un cultivo de orina positivo con al menos 10^5 microorganismos por mililitro de orina con no más de 2 especies de microorganismos.

2. El paciente tiene al menos 2 de los siguientes signos o síntomas sin otra causa reconocida: fiebre, urgencia, frecuencia, disuria o sensibilidad suprapúbica; y al menos 1 de los siguientes criterios:

- A. Tira reactiva positiva para leucocito esterasa y/o nitrato.

- B. Piuria (muestra de orina con al menos 10 glóbulos blancos por mm^3 o al menos 3 glóbulos blancos por campo de alta potencia de orina no centrifugada.

- C. Microorganismos en la tinción de Gram de orina no centrifugada.

- D. Al menos 2 cultivos de orina con aislamiento repetido del mismo patógeno urinario (bacterias Gram-negativas o *Staphylococcus saprophyticus*) con al menos 10^2 colonias por ml en especímenes no vaciados.

- E. Menos o igual a 10^5 colonias por ml de un único patógeno urinario (bacterias Gram-negativas o *S.saprophyticus*) en un paciente que está siendo tratado con un antimicrobiano eficaz para una infección del tracto urinario.

- F. Diagnóstico médico de una infección del tracto urinario.

G. El médico lleva a cabo la terapia apropiada para una infección del tracto urinario.

La bacteriuria asintomática debe cumplir al menos 1 de los siguientes criterios:

1. El paciente ha tenido un catéter urinario permanente en los 7 días previos al cultivo, tiene un cultivo de orina positivo (10^5 microorganismos por cc de orina con no más de 2 especies de microorganismos) y no tiene síntomas.
2. No ha tenido cateterismo urinario permanente en los 7 días previos al cultivo positivo, pero ha tenido al menos 2 cultivos de orina positivos.

Estas organizaciones establecen que un cultivo positivo de una punta de catéter urinario no es una prueba de laboratorio aceptable para diagnosticar una infección del tracto urinario (6).

1.2. Epidemiología

La ITU es la segunda causa más frecuente de infección en la población general después de la respiratoria. Se calcula que afecta a más de 7 millones de personas en Estados Unidos por año (7) y causa hasta un 40% de las sepsis por infecciones nosocomiales, relacionadas generalmente con la presencia de catéteres (8). Debido a su elevada frecuencia, representa un problema sanitario importante. En Estados Unidos representan aproximadamente 100.000 ingresos hospitalarios al año, principalmente por pielonefritis (9). La vía de contaminación más común ocurre por el ascenso de bacterias procedentes del tracto gastrointestinal (*Escherichia coli*) a través de la uretra. Debido a las características anatómicas de la región genital, este mecanismo de infección hace más susceptibles a las mujeres de padecer ITU (9).

Durante el primer año de vida son más frecuentes en el varón, generalmente secundarias a anomalías congénitas en el tracto urinario, principalmente uretrales. La presencia de bacteriuria en la niñez se relaciona con un mayor riesgo de ITU sintomática en el adulto. En los adultos, hasta los 60 años son más frecuentes en mujeres que en hombres por sus características anatómicas. Las mujeres entre los 15 y 29 años presentan la más alta incidencia (aproximadamente un 20%) en periodos de actividad sexual y durante los embarazos (5). En el hombre son más frecuentes la prostatitis y uretritis; mientras que en la mujer es más frecuente la cistitis aguda.

La prevalencia de la bacteriuria en la población general tiene una distribución epidemiológica en forma de “J”, con elevada frecuencia en las mujeres muy jóvenes y posteriormente un incremento progresivo a medida que aumenta la edad, tanto en hombres como en mujeres. La distribución de acuerdo al tipo de ITU tiene un patrón diferente. La incidencia estimada en mujeres mayores de 18 años es del 12,6%, siendo sólo del 3% en hombres del mismo grupo de edad (5).

Para las mujeres, el riesgo de padecer ITU en relación con cistitis, a lo largo de su vida, es superior al 50% (10). Las mujeres son entre 8 y 30 veces más propensas a padecer una ITU que los hombres (11). Las dos poblaciones de mayor riesgo para padecer ITU son las mujeres sexualmente activas entre los 20 a 40 años y las mujeres postmenopáusicas; la incidencia aumenta con la edad siendo el pico principal a los 20 años. A los 24 años, aproximadamente un tercio de las pacientes han recibido tratamiento para un episodio de ITU (4). (12).

La pielonefritis es el tipo de ITU menos común con una tasa de 12 a 13 pacientes por 100.000 habitantes y año (4). En las mujeres sexualmente activas se estima una incidencia de pielonefritis aguda de 18 casos por 10.000 mujeres, de las que el 7% precisarán hospitalización (13).

La prevalencia de bacteriuria asintomática en general es de un 3,5% (1-5%). En mujeres sanas se calcula que es de un 1%, sin embargo, esta se incrementa hasta el 10% en las mujeres a los 60 años y hasta un 20% en mujeres de 80 años. En pacientes institucionalizados la prevalencia es mayor pudiendo alcanzar hasta un 50% en mujeres y un 35% en hombres. Su incidencia también se ve aumentada en mujeres embarazadas (2-10%) y en ciertas enfermedades crónicas concomitantes, como la diabetes (0,7-27%) y los lesionados medulares (23-89%) (4), (9), (14).

La prevalencia de ITU está aumentada bajo ciertos factores de riesgo como la diabetes mellitus. Otros factores de riesgo están en relación con alteraciones anatómicas o funcionales del tracto urinario y las enfermedades sistémicas que puedan afectarlo. En el caso de enfermedades que comprometen la inmunidad no está del todo establecido. La bacteriuria aumenta en aquellos casos en los que los linfocitos CD4 se encuentran por debajo de 200 células por mililitro (9).

En el varón tanto la BA como la ITU sintomática son poco comunes, estimándose una incidencia anual de 5 a 8 episodios por 10.000 varones con edad menor a 65 años.

En el varón joven y de mediana edad los episodios de ITU casi siempre están en relación con una anomalía urológica o con una prostatitis crónica subyacente. Sin embargo, existe un mayor número de episodios en hombres asociado a factores de riesgo como la homosexualidad, la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) y la ausencia de circuncisión. A partir de los 50 años la prevalencia aumenta progresivamente en relación a la disfunción de vaciado causada generalmente por la patología prostática y/o las manipulaciones urológicas como la inserción de catéteres (13). La BA es muy frecuente en pacientes portadores de sonda vesical (15).

La ITU es la primera causa de infección nosocomial y en un 80% de los casos está asociada al uso de catéteres. Representa el 40% de las infecciones adquiridas en el hospital. En los pacientes hospitalizados que requieren cateterización uretral se reporta colonización bacteriana hasta en un 25% aumentando el riesgo de desarrollar ITU en un 5% a partir de la primera semana (16), (5).

1.3. Importancia en la calidad de vida e impacto económico.

Las ITU representan un problema importante para el Sistema de Salud debido a su alta incidencia. Los recursos invertidos en el diagnóstico y tratamiento, así como el impacto en la calidad de vida y la productividad, deben ser considerados.

Las ITU ocasionan un gasto importante. En Estados Unidos las ITU suponen 7 millones de visitas médicas anuales, incluidas dentro de éstas 2 millones a causa de cistitis (17).

Se deben considerar los costes directos relacionados con el número de visitas médicas, el tratamiento farmacológico (antimicrobianos y otros), gastos hospitalarios y costes no médicos relacionados con los días de enfermedad. Los costes indirectos a nivel laboral y de actividades de la vida diaria deben ser cuantificados (4).

Se ha informado que el 15% de los antibióticos que se prescriben ambulatoriamente son para el tratamiento de las ITU, suponiendo un coste anual de más de un billón de dólares (18). En Europa, los pocos estudios publicados arrojan unas cifras similares (19). A estos recursos deben añadirse los de los pacientes automedicados que no consultan al médico y que pueden representar hasta un 11%. En estos casos la elección del antibiótico fue por la propia persona en un 48% (generalmente con base a experiencia en tratamientos previos), por recomendación del farmacéutico en un 38% y por consejo de un familiar o persona relacionada en el 14% (20).

Los costes directos e indirectos asociados con las ITU adquiridas en comunidad exceden los 1,6 billones de dólares. Las ITU suponen 100.000 hospitalizaciones al año, sobre todo en relación con cuadros de pielonefritis. Cada episodio de ITU en mujeres premenopausicas está asociado a 6,1 días de alteración de la capacidad laboral; 2,4 días de ausentismo escolar en promedio y 0,4 días de reposo en cama (17).

Las ITU figuran entre las primeras causas de ingreso y morbilidad en los Servicios de Medicina Interna siendo responsables del incremento en los días de hospitalización, costes y mortalidad (21). El desarrollo de una ITU nosocomial incrementa los días de hospitalización y los costes del ingreso en 842 dólares (año 2010) (5).

La Comisión Europea estima que la población europea mayor de 65 años aumentará 1,5 veces entre 2000 y 2030. La Oficina del Censo de los Estados Unidos estima que las mujeres mayores de 65 años serán el doble. Dada la prevalencia de las ITU en esta población, esta situación hace preveer un número importante de ITU a los que tendrán que hacer frente los Sistemas de Salud con los costes que supondría, tanto directos como indirectos (22).

El aspecto psicológico de las ITU, incrementado en aquellos casos de ITU de repetición (ITUr), también es importante. La sensación de invalidez, las molestias continuas por los síntomas y el sentimiento de frustración en cada episodio de ITU altera el estado de ánimo. La comprensión por parte de su entorno es importante. Así mismo, esta enfermedad no suele generar baja laboral a pesar de la repercusión que pueden tener los síntomas en la actividad diaria.

1.4. Etiología

En condiciones normales la orina es estéril. La uretra distal está colonizada por flora cutánea o vaginal en el sexo femenino. La orina es un medio excelente para el crecimiento bacteriano, es por esto que no debe sorprender el hecho de que múltiples bacterias puedan crecer en orina. Los mecanismos de defensa del huésped son los que no permiten la colonización por estas bacterias. Las bacterias que causan ITU son aquellas que desarrollan o tienen mecanismos específicos que les permiten sobrevivir en el ambiente del tracto urinario (23).

En la gran mayoría de los casos de ITU el agente etiológico son las bacterias, sin embargo, virus y hongos también pueden ser responsables de las ITU. La etiología será diferente si la ITU se desarrolla en el contexto ambulatorio (en la comunidad) o

nosocomial (en el hospital). Hay que diferenciar la etiología de las ITU causadas en la comunidad, en las que predominan *E. coli* (80-90%) o *Staphylococcus saprophyticus* (5-10%); de las que se observan a nivel hospitalario donde predominan las especies de *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus* o *Enterococcus*, así como *Candida spp* (4).

La etiología varía de acuerdo al tipo de infección, el ámbito de adquisición y la presencia de factores predisponentes (24).

La infección es dependiente de un único germen en el 95% de los casos, sin embargo, en pacientes con ciertas patologías o condiciones como los portadores de sonda vesical permanente, sometidos a manipulación urológica, con vejiga neurógena o en presencia de fistulas; suele ser polimicrobiana. En aquellos pacientes sin los factores de riesgo descritos, el aislamiento de distintas cepas en los urocultivos suele corresponder a contaminación (25).

La gran mayoría de episodios de ITU están producidos por microorganismos que provienen del colon y por tanto, la flora fecal del paciente condiciona en gran medida su etiología. En un estudio nacional multicéntrico realizado entre febrero y junio del 2006 con datos procedentes de 15 laboratorios de microbiología de hospitales de 9 comunidades autónomas, se estudiaron orinas procedentes de pacientes de ambos sexos y de cualquier edad con infección urinaria baja adquirida en la comunidad, con sospecha clínica y confirmación microbiológica. Se encontraron (figura 1): *Escherichia coli* 71%, *Klebsiella spp.* 6,8%, *Proteus spp.* 6,6% y *Enterococcus spp.* 5,5% (13).

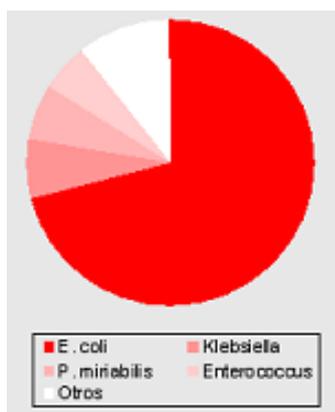


Figura 1. Etiología de la ITU (13).

En todos los grupos analizados *E. coli* fue el germen aislado con mayor frecuencia aunque en varones lo fue menos que en mujeres como se puede ver en la figura 2.

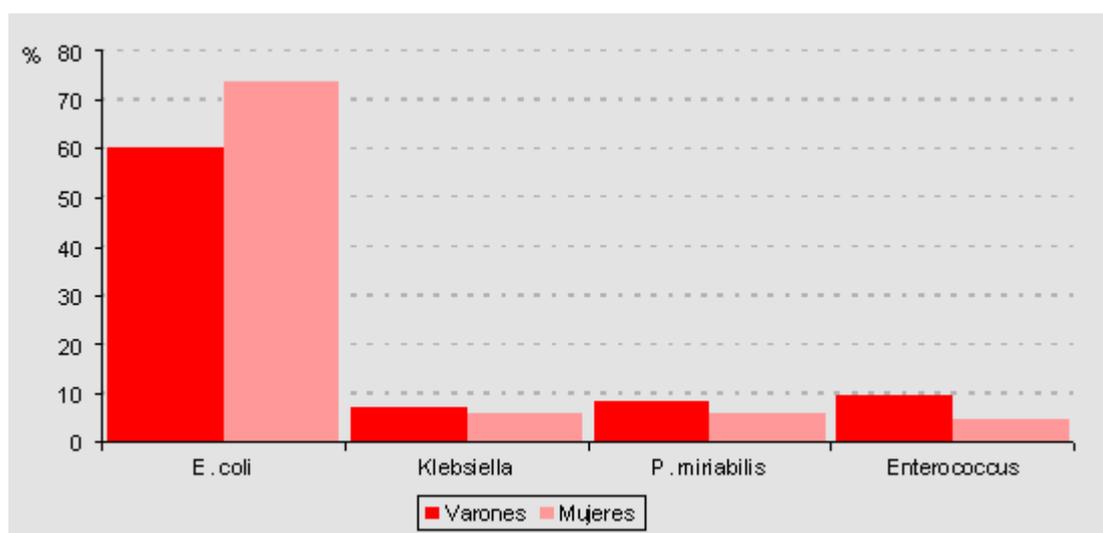


Figura 2. Gérmenes causantes de ITU. Distribución por sexos (13).

E. Coli constituye un grupo heterogéneo de microorganismos que se puede clasificar en 3 grupos: *E. coli* comensal, presente en la barrera mucosa del intestino, es generalmente benigna y producirá sólo infección a través de la disrupción de los mecanismos de defensa de la integridad intestinal; *E. coli* patogénica intestinal, existen diferentes variedades con diferente patogenia y relacionadas con distintas enfermedades, como la enterotoxigénica, enteroinvasiva, enteropatógena, enterohemorrágica, etc; y *E. coli* patogénica extraintestinal, causante de las ITU entre otras infecciones por presentar características diferenciadoras capaces de evadir la respuesta inmune del huésped. La clasificación tradicional de *E. coli* productora de ITU se realiza en base a sus diferentes antígenos: O (somático, del que existen alrededor de 180 serotipos distintos), K (polisacárido capsular) y H (flagelar)(4).

Los estudios mas recientes sobre bacterias se basan en las secuencias de ácido ribonucleico (ARN) de las bacterias, a través de éstos se han entendido múltiples aspectos de las ITU en cuanto a la adherencia, colonización, adaptación al medio ambiente intravesical, evasión de la respuesta inmune y persistencia de los uropatógenos en el medio (26).

E. coli puede ser considerada desde el punto de vista de su estructura genética clonal. Existen 4 grupos filogenéticos bien reconocidos: A, B1, B2 y D. *E. coli* comensal está asociada con los grupos filogenéticos A o B1; *E. coli* patogénica intestinal con los A, B1 o D; y *E. coli* patogénica extraintestinal principalmente con el grupo B2 y en menor grado con el D (4).

Estos genes codifican en las bacterias factores extraintestinales de virulencia, siendo tanto más virulentas cuanto más factores concurren en ellas. *E. coli* de los grupos B2 y D producen más del 83% de las cistitis, pielonefritis y sepsis urinarias. La mayor parte de los factores de virulencia están relacionados con el grupo B2 (4, 27).

E. coli comensal, con los grupos filogenéticos A y B1 posee pocos factores de virulencia; y sólo causan infección urinaria cuando existen factores favorecedores generalmente relacionados con alteraciones en los mecanismos de defensa del huésped. La dinámica de las poblaciones de *E. coli* en la flora fecal parece jugar un papel importante en la producción de la infección. La proporción de mujeres que albergan un clon *E. coli* B2 en heces, se incrementa desde un 36% en mujeres sanas hasta un 71% en mujeres con ITU y este clon B2 se asocia a la abundancia, dominancia, pauciclonalidad y gran virulencia de la bacteria, además de contribuir a las posteriores etapas del desarrollo de la ITU (27). El grupo A está más relacionado con la resistencia antimicrobiana (4).

El aislamiento de estreptococos del Grupo B en gestantes indica una colonización vaginal. *Corynebacterium urealyticum* (grupo D2 del Centro para el Control de las Enfermedades, CDC) causa cistitis incrustantes por cristales de estruvita en pacientes sometidos a cirugía urológica. Adenovirus, especialmente el tipo 11, y el virus BK pueden causar cistitis hemorrágica en niños y en pacientes hematológicos, respectivamente (13).

Los anaerobios raramente son patógenos urinarios, su aislamiento podría indicar la presencia de una fístula enterovesical. La patogenicidad de *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* y *Gardnerella vaginalis* es discutible, por lo que su aislamiento debe ser valorado minuciosamente. En mujeres jóvenes sexualmente activas con síndrome uretral agudo, piuria y orina estéril debe investigarse *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* y Virus Herpes Simple. Asimismo, en pacientes adultos con piuria y orina estéril debe investigarse *Mycobacterium tuberculosis* (13).

La ITU por *Proteus spp* indica con frecuencia afectación renal, lo cual se debe a la presencia de flagelos que le permiten ascender a contracorriente y alcanzar la pelvis renal; además, la producción de ureasa que alcaliniza la orina está involucrada en el desarrollo de litiasis. *Staphylococcus saprophyticus* produce un 10% de las cistitis no complicadas en mujeres jóvenes. *Staphylococcus aureus* puede causar infección por vía ascendente en pacientes con sonda vesical permanente; sin embargo, la vía más habitual de infección para este patógeno es la hematógena. *Enterococcus spp* es común en ancianos con obstrucción del tracto de salida urinario y portadores de sonda urinaria (24)

En un estudio se encontraron tasas de resistencia para cepas de *E.coli* (Figura 3) por encima del 30% a amoxicilina y cotrimoxazol; inferiores al 10% a amoxicilina-ácido clavulánico y cefalosporinas de segunda y tercera generación; del 3,8% a nitrofurantoína y del 1,7% a fosfomicina. La resistencia a ciprofloxacino fue del 23,9%, con importantes diferencias dependiendo de la edad (6,7% en menores de 40 años frente al 33,9% en mayores de 60) y de las zonas geográficas (desde el 12,5 hasta el 37,3%) (13).

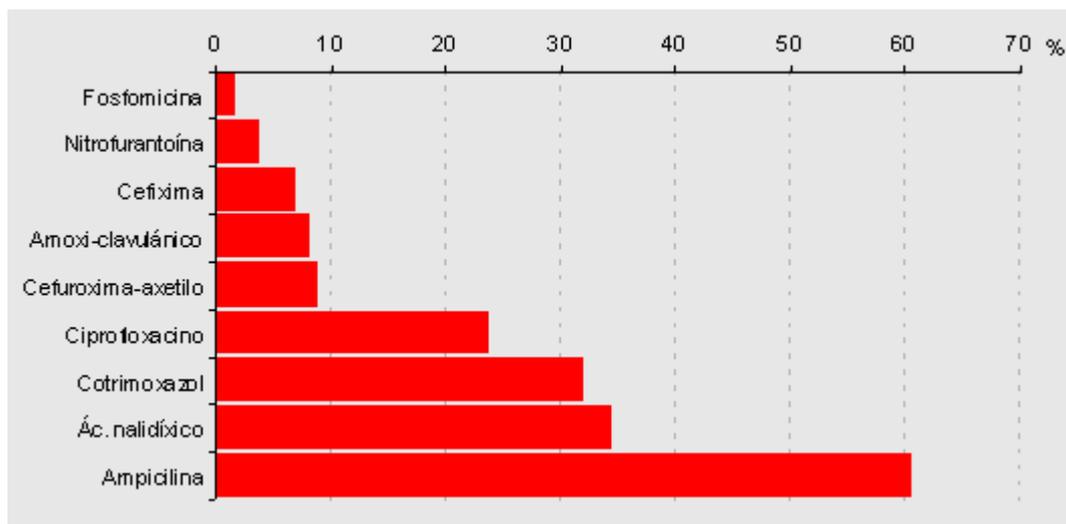


Figura 3. Tasas de resistencia para cepas de *E coli* (13).

Con respecto a amoxicilina-ácido clavulánico y cefuroxima se reportan estudios con tasas de resistencia de hasta el 25% en algunas comunidades autónomas. Las tasas de resistencia mas bajas corresponden a fosfomicina (menos del 3%), nitrofurantoina y a cefalosporinas de tercera generación (25).

En los últimos años se ha observado un aumento progresivo de las ITU adquiridas en la comunidad producidas por cepas de *E. coli* portadoras de betalactamasas de espectro extendido, representando hasta el 5% de lo reportado a nivel nacional. Estas se observan de forma más frecuente en pacientes ancianos, institucionalizados, con antecedentes de diabetes mellitus o hepatopatía, ITU de repetición, alteraciones anatómicas subyacentes, hospitalización previa y tratamiento antibiótico reciente (especialmente cefalosporinas y quinolonas). Las betalactamasas de espectro extendido son enzimas que hidrolizan las cefalosporinas de tercera y cuarta generación, la cefuroxima y el aztreonam. La resistencia a betalactámicos genera una resistencia cruzada a quinolonas y clotrimoxazol. En casos de ITU por estas bacterias estaría indicado el tratamiento con fosfomicina como primera elección (24).

Las ITU causadas por anaerobios han sido documentadas pero son muy raras, su presencia debe sospecharse en pacientes con bacterias Gram-negativas en la orina, sintomáticos y con cultivos habituales negativos; en estos casos deben obtenerse muestras en medios especiales para estas bacterias. Estos gérmenes se encuentran en infecciones supuradas del aparato urinario. La infección por *Mycobacterium tuberculosis* y otras Micobacterais debe sospecharse ante la presencia de piuria estéril (28).

La infección por otros patógenos como *Candida spp* suele ocurrir por vía hematológica y presentarse en pacientes con neutropenia prolongada, aquellos que reciben nutrición parenteral, tratamiento con corticoides y/o antibióticos de amplio espectro (24).

1.5. Patogenia.

La principal vía de acceso de los microorganismos al tracto urinario inferior es ascendente, a través de la uretra, aunque también pueden llegar al mismo por vía hematológica o linfática (menos frecuente). Dadas las diferencias anatómicas de la uretra femenina se explica una incidencia más elevada de esta patología en la mujer. La uretra distal está colonizada por bacterias con origen en la piel, vagina y tracto gastrointestinal. También explicándose así la relación entre esta patología y la inserción de catéteres (Grabe, Bartoletti et al. 2014). Las bacterias que ascienden por la uretra son eliminadas por arrastre con el flujo miccional de salida y las propiedades antimicrobianas de la orina (Inmunoglobulina A secretora y leucocitos polimorfonucleares) presentes en la mucosa uretrovesical (29).

En el origen y desarrollo de una bacteriuria influyen múltiples factores, tales como: la edad del paciente, la pluripatología o la instrumentación de la vía urinaria. Sin embargo, sobre todas ellas se consideran dos factores básicos: los ligados a la propia virulencia del microorganismo y los dependientes del huésped (30). Otros autores consideran básicos 3 factores en relación con las ITU: huésped, patógeno y ambiente (31).

Existe un equilibrio entre los factores de ataque de las bacterias y los mecanismos de defensa del huésped, en el momento en que se rompe este equilibrio ocurre el sobrecrecimiento y la colonización bacteriana. Esta relación bacteria/huésped provocará que la colonización se resuelva espontáneamente sin producir sintomatología, con síntomas escasos o se produzca una ITU.

1.5.1. Factores dependientes del patógeno: Factores de virulencia bacteriana.

La capacidad infectiva de un microorganismo depende de su virulencia, así como del número y densidad del inóculo que debe superar la resistencia (mecanismos defensivos) del huésped.

La virulencia es la capacidad relativa de un patógeno de causar enfermedad. Los factores de virulencia son las propiedades del organismo de superar los mecanismos de defensa del huésped. Dentro de los factores de virulencia se encuentran adhesinas, toxinas, proteínas, etc; siendo codificados por genes o plásmidos.

1.5.1.1. Inherente al propio microorganismo.

E. coli ha desarrollado mecanismos para sobrevivir en el tracto urinario evadiendo los mecanismos de defensa del huésped. Los mecanismos principales que contribuyen a esto son la formación de *biofilm* y la invasión de las células uroteliales (23).

E. coli ha sido siempre considerado como un patógeno extracelular, sin embargo, estudios recientes han demostrado la capacidad de esta bacteria de convertirse en un patógeno intracelular. En modelos animales, se ha demostrado la existencia de comunidades bacterianas intracelulares (IBC) con múltiples fases en las que termina formando un “nicho” responsable de la patogenia de la enfermedad y que puede explicar una de las teorías de las ITUr. Esta vía también se ha sugerido como mecanismo patogénico para *Klebsiella pneumoniae* y *Streptococcus* del grupo A, por lo que no es una vía exclusiva de *E. coli* (4).

El fenómeno de la adherencia bacteriana es uno de los aspectos más importantes en la etiopatogenia de la ITU, es el evento que da inicio a la ITU. Por adhesión entendemos la capacidad de una bacteria para unirse al epitelio del huésped mediante unas sustancias de naturaleza proteica denominadas genéricamente adhesinas. Las adhesinas reconocen los receptores del urotelio. Se han descrito en un gran número de bacterias, especialmente en la familia *Enterobacteriaceae*, siendo *E. coli* el microorganismo en el que mejor se conocen. Hay dos tipos:

– *Adhesinas fimbriadas*. Se encuentran en el extremo de un apéndice filiforme que emerge de la superficie de la bacteria en número variable (pili o fimbria). Una bacteria puede tener entre 100 y 400 pili. *E. coli* puede tener desde el punto de vista antigénico y funcional un único pili; o múltiples y diferentes en la misma bacteria. De acuerdo con el

tipo de receptor se han descrito diversos tipos de adhesinas fimbriadas. Las fimbrias tipo I o manosa-sensibles (MS), presentes en la mayor parte de cepas de *E. coli* serotipo O, se unen específicamente al epitelio vesical y al moco urinario rico en proteína de Tamm-Horsfall con un alto contenido en residuos de manosa. El tipo I es importante en los mecanismos de colonización, invasión y persistencia de *E. coli* en el tracto urinario. Las fimbrias tipo II o tipo P por su adherencia a eritrocitos fenotipo P, son manosa-resistentes (MR) y tienen un receptor específico glicosfingolípido. Son las que alcanzan la pelvis y el parénquima renal. Existen tres clases de adhesinas P, cada una de las cuales reconoce tres diferentes isoreceptores en el urotelio. La mayoría de *E. coli* productores de pielonefritis expresan pili tipo P con adhesinas tipo II que reconocen mejor los receptores existentes en riñón. *E. coli* responsables de cistitis expresan a su vez las adhesinas tipo III (26, 32).

- *Adhesinas no fimbriadas o ligandinas (adhesinas Dr)* son sustancias localizadas en la superficie bacteriana como polímeros de carbohidratos, polisacáridos, ácidos grasos o proteínas de alto peso molecular. El antígeno O contenido en una endotoxina bacteriana se asocia a mayor capacidad de adherencia bacteriana porque disminuye la motilidad del músculo liso. En el uréter ocasiona una reducción o pérdida de la peristalsis facilitando su ascenso y producción de infección en las vías urinarias altas (33).

1.5.1.2. Resistencia bacteriana al suero.

El ambiente del urotelio es muy limitado en cuanto a nutrientes. Las bacterias han desarrollado mecanismos para la agresión y lograr la liberación de nutrientes, así como permitir la invasión y su diseminación. La resistencia a la actividad bactericida del suero y la producción de alfa-hemolisina, factor necrotizante nefrotóxico, colicina V y ureasa incrementan la virulencia bacteriana causando alteraciones en la morfología y función de la célula huésped que conlleva a la lisis celular (4, 26, 34).

Experimentalmente, Mostafari y colaboradores han demostrado que *E. coli* produce un factor soluble que se une a la capa de glucosaminoglicanos produciendo un daño estructural y, en consecuencia, incrementando la adherencia bacteriana (35).

El ambiente urinario es muy bajo en hierro por lo que numerosas bacterias han desarrollado mecanismos para atrapar este mineral a través de la producción de sustancias como la arebactina y yersiniabactina (26).

Proteus mirabilis produce 2 toxinas: Hemolisina y aglutinina tóxica que están implicadas en el daño tisular y su diseminación hacia el riñón produciendo pielonefritis. *Pseudomonas aeruginosa* produce elastasas, isoenzima S y fosfolipasa C; también involucradas en la producción de pielonefritis (26).

La ureasa es producida por varias bacterias (*Proteus mirabilis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*) y tiene un papel importante en la colonización y persistencia de ITU. Esta enzima es responsable de la producción de amonio y CO₂ a partir de urea, resultando en una elevación del pH urinario y la producción de cristales de calcio y estruvita (fosfato amónico magnésico) en orina y en catéteres (26).

1.5.1.3. Resistencia microbiana.

E. coli presenta una serie de mecanismos de defensa que le permiten luchar contra los sistemas antibacterianos del huésped. Los principales son los polisacáridos de cápsula que interfieren con la fagocitosis y protegen de la opsonización y lisis del complemento. Los polisacáridos de cápsula de los grupos 2 y 3 están muy relacionados con la patogenia de las ITU. Adicionalmente las proteínas de membrana TraT e Iss le confieren resistencia al suero al interferir con los mediadores del complemento (4).

Algunos de los antimicrobianos que se utilizan en el tratamiento de las ITU promueven la aparición de resistencias. Este hecho constituye uno de los mayores problemas en las enfermedades infecciosas por la gran capacidad de los microorganismos para modificar su información genética y desarrollar defensas frente a las moléculas de los antimicrobianos. Básicamente se produce por alteración de la estructura del ácido desoxirribonucleico (ADN) nuclear por mutación propia o por transferencia genética de la información mediante diversos mecanismos de transformación, traducción o resistencia plasmídica. *E. coli*, como máximo exponente de los agentes causales de ITU se hace resistente mediante la producción de betalactamasas. Entre los factores fundamentales en la inducción de resistencias se encuentran las dosis y las pautas antimicrobianas inadecuadas, así como, la falta de uso de aquellos fármacos cuya actividad se ajusta más al espectro de sensibilidad del microorganismo, es decir, “selectivos” con actividad limitada a determinados microorganismos, en lugar de antimicrobianos de “amplio espectro” que se ofrecen como una panacea para el tratamiento de las infecciones debidas a cualquier agente microbiano. Al hablar del tratamiento analizaremos con más detenimiento sus implicaciones terapéuticas (36).

En resumen, en la patogénesis de *Escherichia coli* uropatogénica están implicados:

A. Las fibras de adhesión (fimbrias, pili tipo 1 y P) y sus adhesinas (FimH y glicoproteínas manosiladas y PapG y Gal- α -1,4-Gal).

B. El factor necrotizante citotóxico tipo 1 (CNF1) que activa GTPasas Rho *in vitro*.

C. La invasión de células en paraguas (escapando de la muerte fagolisosomal y formando comunidades bacterianas intracelulares clonales) originando un *biofilm* que produce antígeno 43 y matriz rica en polisacáridos.

D. Los genes de síntesis capsular (K1 y 2 mutante deficiente).

E. Las fibras amiloides secretadas (curly) y otras proteínas autotransportadoras (UpaC, G y H).

F. Las vías metabólicas (ciclo del ácido tricarbóxico) y la adquisición de hierro.

G. Los componentes del sistema central (encoded quorum-sensing system o Qse, la quinasa sensor de membrana interna y el regulador de respuesta citoplásmica) y el ensamblaje de pili mediante sortasas.

H. Los pacientes no secretores de antígenos ABO tienen mayor cantidad de sialil-galactosil-globósidos (receptor de pili tipo P) en la superficie de las células uroteliales del riñón y el tracto urinario inferior comparado con los secretores y por ello tienen mayor riesgo de ITUr.

Prácticamente de todos los componentes de la patogénesis se han desarrollado dianas terapéuticas: antagonistas de FimH (manosidos), antagonistas de PapG, pilicidas, curlicidas (ensamblaje de las chaperonas) o terapia intravesical con cepas que han perdido la capacidad de expresar pili. También se ha desarrollado *Lactobacillus* probiótico vaginal con un mecanismo poco aclarado (ayudaría a limpiar el reservorio de *E.coli* intracelular y produciría surfactante y moléculas antiadhesivas). Los productos de arándanos tienen evidencia limitada, su mecanismo se basaría en la fructosa que bloquearía débilmente la unión de pili tipo 1 y las proantocianidinas tipo A que bloquearían la unión de pili tipo P. En pacientes con infecciones urinarias asociadas al cateterismo (por *biofilm*) se han desarrollado catéteres impregnados en plata y antibióticos, así como fármacos antisépticos como manosidos e inhibidores de la sortasa. Los últimos estudios en vacunas están investigando la adquisición del hierro (37).

1.5.2. Factores dependientes del huésped: Mecanismos defensivos del huésped.

Las células del sistema inmune innato expresan receptores de reconocimiento de patrones (PRRs) para detectar patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs). Una categoría importante de PRRs son los receptores tipo Toll (TLRs) que pueden detectar patrones moleculares de bacterias, virus, hongos y parásitos. Los receptores para dominios de oligomerización para la unión a nucleótidos (NLRs) y lectinas tipo C son importantes receptores de detección también. La señalización de PRRs en las células del sistema inmune innato puede provocar una respuesta inmune adaptativa que difiere de la del PRR y el subtipo de células dendríticas (37).

Escherichia coli con fimbria tipo P podría causar infección del tracto urinario por disminuir la expresión del receptor polimérico de las inmunoglobulinas asociado a un descenso de la inmunoglobulina A transportada al tracto urinario (38).

Se están desarrollando biomarcadores de ITU para un mejor diagnóstico basados en la respuesta del huésped: leucocito esterasa, proteína C reactiva, procalcitonina, interleuquinas, inhibidores de la elastasa alfa 1 proteínasa, lactoferrina, inmunoglobulina A, proteína que une heparina, xantina oxidasa, mieloperoxidasa, etc (39).

Los factores de dependientes del huésped asociados a la infección del tracto urinario son cambiantes dependiendo fundamentalmente de la edad, el sexo, los hábitos sexuales y las condiciones fisiológicas y anatómicas del mismo. El fenotipo no secretor genéticamente determina que la mucosa urinaria sea más susceptible a la adherencia de las enterobacterias (40). De forma estratificada por la edad, estos factores son (41):

1. En mujeres entre los 15 y los 50 años los principales factores de riesgo son el coito, el uso de diafragma y/o espermicida; la antibioticoterapia y la ITU previa, los antecedentes familiares de ITU en la madre o un primer episodio de ITU antes de los 15 años.
2. En mujeres entre los 50 y los 70 años los factores predisponentes comprenden la depleción estrogénica, la cirugía urogenital, la incontinencia urinaria, el cistocele, el residuo postmiccional, la diabetes, las enfermedades neurológicas y la historia previa de ITU.
3. En varones los factores a tener en cuenta incluyen las anomalías anatómicas y la disminución de la actividad bactericida prostática (inmunoglobulinas). En varones

jóvenes podrían estar implicados la homosexualidad, la conservación del prepucio, las relaciones sexuales con mujeres colonizadas por uropatógenos y la inmunodepresión.

4. A partir de los 70 años la incontinencia urinaria, la sonda permanente, la cirugía urogenital, el deterioro del estado mental y el tratamiento con antimicrobianos son los factores implicados más frecuentemente.

5. En mujeres y hombres con sondaje vesical se debe tener en cuenta la duración del sondaje, la diabetes, la colonización uretral y los fallos en el cuidado de la sonda (desconexiones del circuito cerrado).

Con la excepción de la mucosa uretral, el tracto urinario resiste habitualmente la colonización bacteriana y elimina con eficacia los microorganismos patógenos y no patógenos que acceden a la vejiga. La orina (gracias al pH bajo, la elevada osmolaridad, los ácidos orgánicos y la urea) y el urotelio constituyen una barrera impermeable contra la agresión bacteriana y la adherencia. Los factores solubles en la orina como lactoferrina, lipocalina, Inmunoglobulina A secretora, la proteína de Tamm-Horsfall, el complemento (fagocitosis) y los péptidos antimicrobianos tienen un importante papel en la defensa contra la infección, principalmente a través de la inhibición de la capacidad de adherencia bacteriana (4, 42). Los factores vesicales implicados incluyen las antiadhesinas, las inmunoglobulinas, la proteína de Tamm-Horsfall y la actividad antimicrobiana de la mucosa.

Los principales mecanismos de defensa del huésped están en relación con la propia orina y el proceso de la micción. El flujo urinario evita la ascensión de las bacterias. Los factores hidrodinámicos preventivos frente a las ITU son un correcto flujo urinario junto con una dilución de gérmenes y una micción con vaciamiento adecuado sin residuo postmiccional (43), (44), (36).

Otro factor que se encuentra involucrado en los mecanismos de defensa del huésped tiene que ver con las hormonas femeninas. Los estrógenos tienen gran importancia en la patogenia de las ITU. El déficit estrogénico favorece la adhesión bacteriana al urotelio. Así mismo, se han demostrado cambios cíclicos y repetitivos en relación al ciclo menstrual en mujeres fértiles que explicarían procesos de ITU de repetición (28). Por otro lado, las secreciones vaginales de mujeres no colonizadas por bacterias inhiben la adherencia bacteriana a través de la Ig A secretora, una glucoproteína primaria responsable de la receptividad de la secreción vaginal (45). También está implicado el pH vaginal.

1.5.3. Mecanismos de invasión bacteriana.

Existen cuatro vías de acceso de los microorganismos al aparato urinario, que por orden de frecuencia son: la vía ascendente, la vía directa, la hematógena y la linfática (46).

En la infección urinaria habitual, la vía canalicular ascendente es el mecanismo más común. Los microorganismos de la flora microbiana rectal, especialmente *E. coli* y otras *Enterobacteriaceae*, alcanzan la vía urinaria por vecindad al periné y el introito vaginal de la mujer; si fallan los mecanismos defensivos, se adhieren y multiplican. De esta forma, alcanzan la uretra y por simple ascenso (motilidad) o por factores favorecedores (coito, flujo turbulento, etc.) alcanzan la vejiga. En el varón se coloniza la uretra distal (meato y uretra peneana). En varones y en mujeres sanos es relativamente frecuente el aislamiento en esas localizaciones anatómicas de bacterias Gram-negativas y Gram-positivas. Una vez en la vejiga deben superar los factores hidrodinámicos y los mecanismos defensivos urinarios y vesicales. Las bacterias con fimbrias tipo I se adhieren a los receptores D-manosa de naturaleza glucoproteica, proliferando y dando lugar a bacteriuria. Los patógenos con fimbrias tipo II o P tienen mayor facilidad para ascender por el uréter. La producción de endotoxinas, ligadas al antígeno O, disminuye la peristalsis ureteral creando una situación más favorecedora para el ascenso. Las bacterias móviles tienen capacidad de ascender en contra del flujo urinario siempre que éste sea menor de 25 mililitros por segundo (ml/s).

En infecciones por hongos, la vía ascendente es menos frecuente y presentan un curso subagudo. Son más frecuentes en pacientes con factores de riesgo como diabéticos y aquellos con alteraciones anatómicas de la vía urinaria (24)

La vía directa es la segunda en frecuencia y está relacionada con todo tipo de instrumentación genitourinaria como el cateterismo uretral, punción renal o la cirugía endoscópica, que actualmente representa más del 50% de la cirugía urológica (36).

La sola inserción de un catéter en la vejiga urinaria resulta en ITU en un 1 a un 2 % de los casos (46), el riesgo de infección se incrementa por 4 veces (23).

Cada día que el catéter permanece colocado, se incrementa el riesgo de bacteriuria entre un 3 y un 10% (23). Los catéteres permanentes colocados con sistemas de drenaje abierto resultan en bacteriuria en casi el 100% de los casos en los primeros 3 a 4 días. Hasta un 5% por día de los pacientes sondados presentan bacteriuria significativa (46). El ascenso de bacterias por esta vía podría dificultarse y retrasarse con la colocación de

sistemas cerrados y válvulas antirreflujo; sin embargo, finalmente la infección se produce por paso de las bacterias entre el catéter y la mucosa uretral, resultando en bacteriuria casi en el 100% de los pacientes a las 4 semanas (9).

Una característica que mantiene la ITU en el paciente sondado es que los microorganismos construyen en la propia sonda un *biofilm* intra y/o extraluminal, en el que quedan secuestrados (47). La ITU secundaria a cateterismos es la infección nosocomial más frecuente. La bacteriuria asociada a catéter no requiere tratamiento antibiótico (23).

La vía hematógena no es común y generalmente es secundaria a un proceso infeccioso que provoca bacteriemia (generalmente está involucrado *Staphylococcus aureus*) o fungemia (*Candida spp*) con la que los patógenos alcanzan el tracto urinario. También es una vía de infección en pacientes inmunodeprimidos y adictos a drogas intravenosas. Otros microorganismos involucrados en esta vía son *Salmonella* y *Micobacterias*. En general, *Candida albicans* produce infección por esta vía aunque en un número escaso de casos puede también infectar a través de ascenso por catéteres, sobretodo en pacientes tratados previamente con antibióticos (9). La entrada al tracto urinario se produce a nivel de la corteza renal, situación que se ve favorecida por la presencia de obstrucción o litiasis. También la próstata, el testículo y el epidídimo pueden ser infectados por esta vía (4, 36).

Cuando la infección se produce por vía hematógena suele ser afectar al riñón de forma bilateral con formación de microabscesos en corteza y médula. En el caso de hongos como *Candida* puede presentarse necrosis papilar con desprendimiento de células y formación de “bolas fúngicas”. Los pacientes diabéticos o con alteraciones anatómicas en la vía urinaria son mas susceptibles a desarrollar estas complicaciones (24).

La infección renal de microorganismos por vía linfática desde colon o vejiga no ha sido claramente demostrada, ni clínica, ni experimentalmente. Se describe como mecanismo la infección por contigüidad a través de un foco anexo, como por ejemplo un absceso del psoas o una infección intestinal grave. Hay poca evidencia que soporte que esta vía tenga un papel importante en el desarrollo de las ITU. Para algunos autores esta no es considerada una vía de infección (28).

En el caso de la pielonefritis la vía ascendente es la más común (95% de los casos). Una vez en el tejido renal, la bacteria actúa y estimula una respuesta a la infección mediante un doble mecanismo: inmunitario y de fagocitosis (los fenómenos de quimiotaxis, opsonización y liberación de radicales entre otros; aunque tienen como

finalidad la neutralización de los patógenos, inducirán la muerte de la célula tubular con posterior esclerosis, retracción renal y formación de cicatriz). Así pues, la lesión renal ligada a pielonefritis es dependiente de una cascada de eventos. Las bacterias producen endotoxinas estimulando la secreción de citoquinas que inducen una respuesta inflamatoria con quimiotaxis ocasionando la extravasación de polimorfonucleares que a su vez liberan productos tóxicos, como radicales de oxígeno libre y lisozimas, los cuales finalmente producen la lesión tisular renal irreversible. El riñón aumenta de tamaño y se produce hiperemia. La prevención de estas lesiones de carácter irreversible requieren el bloqueo de estos mecanismos, ya sea a través de la acción precoz de los antimicrobianos o mediante interferencias con la liberación o actividad de las citocinas (48). Por el momento, la capacidad preventiva reside únicamente en un diagnóstico y tratamiento lo más rápido y eficaz posible.

La ITU es la causa más frecuente de bacteriemia por *E. coli*. El riesgo de bacteriemia se incrementa con la edad siendo muy significativo después de los 80 años. Es mayor en hombres que en mujeres y, en especial, en pacientes portadores de catéteres, con una mortalidad cercana al 5% (23).

1.6. Clasificación.

Las ITU se clasifican según su localización anatómica, en bajas que incluyen uretritis, cistitis y prostatitis; y en altas o pielonefritis aguda (PA) que incluye el absceso renal.

Otra clasificación las divide en complicadas y no complicadas. Una ITU se considera complicada cuando coexiste con alguna de las siguientes condiciones: anomalías anatómicas o funcionales del tracto urinario, instrumentación del mismo, portadores de sonda vesical o de nefrostomía, insuficiencia renal crónica (IRC), trasplantados renales, diabetes mellitus (DM), inmunodepresión, embarazo, síntomas de más de 7 días de evolución, obstrucción del tracto urinario o presencia de microorganismos multirresistentes (12). Estos factores condicionan la gravedad de la infección, una mayor incidencia de complicaciones y/o una mayor dificultad en el tratamiento (40). La ITU no complicada ocurre en personas sin las anomalías descritas anteriormente.

La ITU aislada es aquella que ocurre como primera infección o bien separada al menos 6 meses de una infección, suelen ser adquiridas en la comunidad y más frecuentes en las mujeres (28).

La obstrucción del tracto urinario puede complicarse con shock séptico, pionefrosis, absceso renal o perinefrítico. La infección urinaria en el varón, en la infancia y en el paciente sondado posee unas características especiales que deben tenerse en cuenta en su diagnóstico microbiológico (49).

La infección oportunista es la que ocurre en un huésped inmunosuprimido con mecanismos de defensa deteriorados, de manera que un organismo habitualmente no patógeno se convierte en un verdadero patógeno (50).

La bacteriuria asintomática (BA) se define como la presencia de más de 100.000 unidades formadoras de colonias por mililitro (UFC/ml) en dos muestras de orina en ausencia de sintomatología clínica.

La nomenclatura estandarizada de las ITU de la Guía Europea de infecciones urológicas del 2012 para clínicos e investigadores las clasifica según el nivel anatómico de la infección, el grado de severidad, los factores de riesgo subyacentes y los hallazgos microbiológicos (9).

La tabla 1 muestra la clasificación tradicional y actualizada de ITU según lo propuesto por la Sección de Infecciones en Urología de la Asociación Europea de Urología (ESIU) (9).

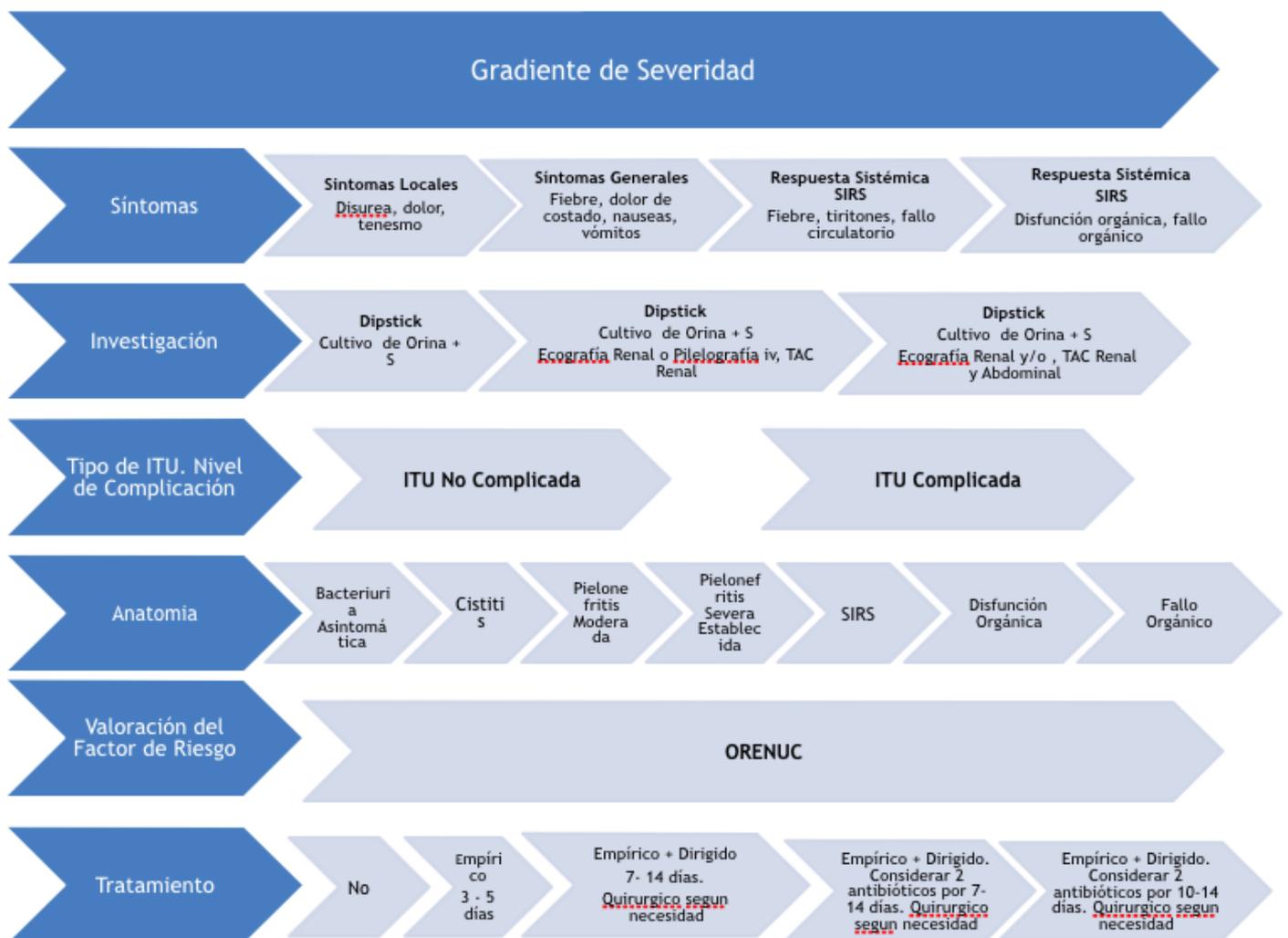


Tabla 1. Clasificación tradicional y mejorada de ITU según lo propuesto por la ESIU (9). *ORENUC: Siglas que representan los factores de riesgo del huésped en las ITU.

La ESIU ha sugerido un marco teórico para el fenotipo de los factores de riesgo de la infección del tracto urinario (ITU) que se recoge en la clasificación ORENUC (O: no hay factores de riesgo conocido; R: riesgo de ITU de repetición pero no de resultado severo; E: factores de riesgo extraurogenital con riesgo de resultados más severos; N: enfermedad nefropática con riesgo de resultados más severos; U: factores de riesgo urológicos con riesgo de resultados más severos que pueden ser resueltos durante el tratamiento; C: catéter urinario permanente y factores de riesgo no resolubles con riesgo

de resultados más severos) (51). La tabla 2 muestra los factores de riesgo ORENUC del huésped para las ITU según la ESIU.

Tipo de riesgo	Categoría del factor de riesgo	Ejemplos de factor de riesgo
O	No asocia o no conoce factor de riesgo	-Mujer sana premenopáusica
R	Factores de riesgo para ITU recurrente pero sin riesgo de resultado grave	-Comportamiento sexual y mecanismos contraceptivos -Deficiencia hormonal en postmenopáusica -Tipo secretor de ciertos grupos sanguíneos -DM controlada
E	Factores de riesgo extraurogenital con riesgo de resultado más grave	-Embarazo -Varón -DM mal controlada -Inmunosupresión relevante -Trastornos del tejido conectivo -Prematuridad
N	Nefropatía con riesgo de resultado grave	-Insuficiencia renal relevante -Nefropatía poliquística
U	Factores de riesgo urológico con riesgo de resultado grave que se puede resolver con tratamiento	-Obstrucción ureteral (estenosis, litiasis, etc.) -Catéter urinario temporal -Bacteriuria asintomática en combinación con otro factor de riesgo: embarazo, intervención urológica, etc. -Disfunción vesical neurogénica controlada -Cirugía urológica
C	Catéter urinario permanente y factor de riesgo urológico irresoluble, con riesgo de resultado más grave	-Cateterismo urinario prolongado -Obstrucción urinaria no resuelta -Disfunción vesical neurogénica mal controlada

Tabla 2. Factores de riesgo del huésped para las ITU según la ESIU (9).

La ITU puede presentarse una como uretritis, cistitis, pielonefritis, urosepsis o infección de glándulas genitales masculinas. La cistitis se considera de grado bajo de severidad, la pielonefritis de moderado o severo; y grave la urosepsis. Puede haber factores de riesgo para infecciones de orina recurrentes. Los microorganismos patógenos pueden ser considerados susceptibles, con susceptibilidad reducida o multirresistentes (9, 52).

La tabla 3 muestra los parámetros para clasificar las ITU y evaluar su severidad (9, 52).

Presentación clínica	Grado de severidad	Factores de riesgo ORENUC	Patógenos, especies: Grado de susceptibilidad
Uretritis	1.Bajo: Cistitis	O:No factor de riesgo	Susceptible
Cistitis	2.Pielonefritis moderada	R:Factor de riesgo de ITU recurrente	Susceptibilidad reducida
Pielonefritis	3.Pielonefritis establecida severa	E: Factor de riesgo extraurogenital	Multirresistente
Urosepsis	4.Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica	N: Factor de riesgo nefropático	
Infección de glándulas genitales masculinas	5.Disfunción orgánica	U: Factor de riesgo urológico	
	6.Fallo orgánico	C: Factor de riesgo: Catéter	

Tabla 3. Parámetros para clasificar las ITU y evaluar su severidad (9, 52).

La tabla 4 muestra los criterios para el diagnóstico de ITU, modificado de acuerdo con la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) y las guías de la *European Society of Clinical Microbiology e Infectious Diseases* (9, 46).

Categoría	Descripción	Hallazgos clínicos	Hallazgos de laboratorio
1	ITU aguda no complicada en mujer; cistitis aguda no complicada en mujer	Disuria, urgencia, frecuencia, dolor suprapúbico, no síntomas urinarios en la 4 semanas previas al episodio	>10WBC/mm ³ >10 ³ cfu/mL*
2	Pielonefritis aguda no complicada	Fiebre, escalofríos, dolor en el flanco; otros diagnósticos excluidos; no historia o evidencia clínica de anomalías urológicas (ecografía, radiografía)	>10WBC/mm ³ >10 ⁴ cfu/mL*
3	ITU complicada	Cualquier combinación de síntomas de las cate 1 ó 2 de arriba, uno o más factores asociados con ITU complicada	>10WBC/mm ³ >10 ⁵ cfu/mL*en mujer >10 ⁴ cfu/mL*en hombre o en orina recogida por cateterismo en mujer
4	Bacteriuria asintomática	No síntomas urinarios	>10WBC/mm ³ >10 ⁵ cfu/mL*en dos cultivos consecutivos de orina del chorro medio separados más de 24 horas
5	ITU de repetición (profilaxis antimicrobiana)	Al menos 3 episodios de ITU no complicada documentado por cultivo en los últimos 12 meses: Solo mujeres sin anomalías estructurales o funcionales.	<10 ³ cfu/mL*

Tabla 4. Criterios para el diagnóstico de ITU, modificado de acuerdo con IDSA y *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases guidelines* (9). Todos

los recuentos de piuria se refieren a orina no centrifugada. **WBC**: recuento de leucocitos. **CFU**: unidades formadoras de colonias. *Uropatógenos en cultivo del chorro medio de la orina.

En relación al punto número 5 de la tabla 4 la definición de ITU de repetición es aquella en la que existen al menos tres episodios de ITU no complicada documentada por cultivo en los últimos 12 meses en mujeres sin anomalías estructurales ni funcionales subyacentes (9).

Otra clasificación hace referencia al ambiente en el que se ha producido la ITU, identificando las ITU domiciliarias o ambulatorias en aquellos pacientes que no están hospitalizados o institucionalizados al momento de la infección; y las ITU nosocomiales o asociadas a la atención de salud en aquellos pacientes ingresados (28).

El número de bacterias presentes en una muestra de orina es relevante para el diagnóstico de ITU, sin embargo, existen variaciones de acuerdo al tipo de infección y características del paciente. Los siguientes recuentos bacterianos son clínicamente relevantes:

- $>10^3$ UFC/ml de bacterias en cistitis no complicada en la mujer.
- $>10^4$ UFC/ml de bacterias en pielonefritis no complicada en la mujer.
- $>10^5$ UFC/ml de bacterias en mujeres o $>10^4$ UFC/ml en hombres o muestra de cateterismo directo en ITU complicada.
- Cualquier número de bacterias en muestras obtenidas por punción suprapúbica.
- $>10^5$ UFC/ml de bacterias en 2 cultivos separados al menos 24 horas con similar patógeno en la bacteriuria asintomática.

Existen variaciones que deben ser tomadas en cuenta en el contexto clínico de estas mediciones, tales como: la presencia de fiebre, el tiempo que la orina permanece almacenada en vejiga antes de obtener la muestra, los pacientes inmunocomprometidos, etc. Por este motivo, para una adecuada aproximación diagnóstica y terapéutica deben tenerse en cuenta, no sólo los datos de laboratorio de orina, sino también los síntomas y resultados de otros análisis (sangre) (9).

La cifra de 10^5 UFC/ml que se utiliza habitualmente en el diagnóstico de ITU tiene dos limitaciones. La primera es que entre un 20 y un 40% de las mujeres con ITU

sintomática presentan recuentos bacterianos entre 10^2 y 10^4 UFC/ml debido en ocasiones al elevado tiempo de duplicación de las bacterias en orina y a la escasa carga bacteriana en la muestra, dependiente de un vaciado frecuente producto de los síntomas de la ITU. La segunda limitación es el sobrediagnóstico que puede presentarse en algunos casos por la gran carga bacteriana que tienen los pacientes con ITU frecuentes en el periné (28).

1.7. Síndromes clínicos

1.7.1. ITU no complicadas en adultos.

Las ITU agudas no complicadas en adultos incluyen episodios de cistitis aguda y pielonefritis aguda en individuos por lo demás sanos (46).

Estas ITU se observan en las mujeres sin alteraciones estructurales y funcionales en el tracto urinario, ni enfermedades renales o comorbilidades que podrían conducir a resultados más graves y por lo tanto requerir de una atención adicional (53).

1.7.1.1. Cistitis.

Es una infección urinaria localizada en la vejiga. La cistitis no complicada se caracteriza por la presencia de disuria, poliaquiuria y micción imperiosa (síndrome miccional), a menudo acompañados de dolor suprapúbico, orina maloliente y hematuria, en ausencia de fiebre. En la mujer y, especialmente en los ancianos, es relativamente frecuente la incontinencia urinaria. La sintomatología es producto de la inflamación del urotelio. En mujeres ancianas estos síntomas pueden no estar en relación con la presencia de ITU (9). La presencia de fiebre, dolor lumbar o puño-percusión positiva indican pielonefritis. También se considera cistitis no complicada aquellas ITU de pacientes diabéticos en ausencia de alteraciones estructurales y/o funcionales de esta enfermedad (lo que convertiría el episodio en complicado), como en el caso de pacientes con insuficiencia renal (9).

La cistitis supone el 90% de todas las infecciones urinarias. Entre un 20 y un 30% de las mujeres con cistitis presentan ITU de repetición en 3 ó 4 meses. *Escherichia coli* uropatógeno causa aproximadamente el 85% de las ITU no complicadas (37).

El síndrome uretral agudo en mujeres, fue un término descrito en 1980, se caracteriza por la presencia de síndrome miccional con cultivos cuantitativos de chorro medio de orina menor a 10^5 UFC/ml y piuria. No se trata exclusivamente de la infección

de la uretra anterior, ya que en estas mujeres la bacteria está también presente en la vejiga urinaria en muestras obtenidas por punción suprapúbica (40).

Los cambios histopatológicos de las cistitis son los esperados para la inflamación. El infiltrado inflamatorio inespecífico suele estar limitado a la túnica propia de la mucosa que, en aquellos casos de cronicidad, desarrollará engrosamiento fibroso y rigidez de la pared vesical (54).

La mayoría de los síntomas no tienen una duración mayor de 3 días, siendo la hematuria la de menor duración con unos 1,88 días y la poliaquiuria la de mayor con 3,14 días. El riesgo de progresión en la bacteriuria a pielonefritis es muy bajo (1%), sin embargo, la presencia de ITU incrementa el riesgo de pielonefritis en 4,4 veces (5).

Un 30% de los pacientes con cistitis padecen infección del parénquima renal, ocurriendo principalmente en varones, en mujeres embarazadas, menores de 5 años, pacientes con ITU durante el último mes, clínica de más de una semana de evolución, inmunodepresión, diabetes, insuficiencia renal, anomalía anatómica o funcional de la vía urinaria; o infección urinaria por *Proteus* spp (40).

El diagnóstico de cistitis es clínico. El diagnóstico diferencial debe realizarse con la BA, condición que no representa infección y que no requiere tratamiento salvo en situaciones concretas que se detallarán en el apartado correspondiente. El diagnóstico diferencial se plantea con la presencia de disuria como único síntoma. En el varón se debe incluir en el diagnóstico diferencial la uretritis y la prostatitis, donde aparecerá secreción uretral. En la mujer la disuria puede ser debida a uretritis, cervicitis o vaginitis, existiendo la presencia de flujo o descarga vaginal. También el diagnóstico diferencial debe tener en cuenta otras patologías que provocan síntomas generales pero en ausencia de infección: el síndrome de dolor vesical, la cistopatía intersticial, la endometriosis, etc. Deben ser considerados en caso de recurrencia de síntomas o cronicidad.

Los análisis de tira reactiva en orina, en comparación con la microscopía urinaria, son una alternativa razonable para el análisis de orina en el diagnóstico de la cistitis aguda no complicada (55, 56). La presencia de nitritos y leucocitos son importantes para el diagnóstico de ITU. La prueba de la esterasa leucocitaria en tira de orina tiene una sensibilidad del 75-96% y una especificidad del 94-98%; los falsos positivos se producen por contaminación por flujo vaginal e infección por *Trichomonas vaginalis*; los falsos negativos, en casos de glucosuria, proteinuria o presencia de ácido ascórbico u oxálico. Es indicativo de piuria la presencia de mas de 10 leucocitos por microLitro de orina (24).

Los nitritos positivos indican la presencia de infección por bacterias Gram-negativas que transforman los nitratos en nitritos por lo que su capacidad de indicar ITU está limitada a las enterobacterias, como *E. Coli*, *Klebsiella*, *Proteus* y *Enterobacter*. Las bacterias Gram-positivas como *Staphylococcus* o *Streptococcus* no determinan presencia de nitritos al igual que *Pseudomona spp*, *Acinetobacter spp* y *Candida spp*. Por estos motivos esta determinación es altamente específica (>90%) pero poco sensible (50%), los falsos positivos se presentan en casos de escasa cantidad de gérmenes o poco tiempo de permanencia de la orina en la vejiga (12, 57).

El análisis del sedimento de orina incrementa la sensibilidad y especificidad de la tira de orina. Un sedimento urinario que demuestra nitritos, leucocitos (más de 5 por campo) y bacterias es altamente sugestivo de ITU. Si la muestra contiene un número mayor de 15 a 20 células epiteliales por campo de alta resolución se debe considerar contaminada y repetir el análisis (12).

La leucocituria no es específica de ITU, puede estar presente de forma habitual en población anciana hasta en un 30 a un 50% de los pacientes y en otras patologías del tracto urinario (litiasis, nefritis intersticial, uretritis y enfermedades malignas); también puede estar ausente en caso de obstrucción, neutropenia o pH alcalino (generalmente en relación con infección por *Proteus spp* o *Corynebacterium urealyticum*) (25).

La bacteriuria puede ser detectada utilizando la tinción de Gram y permite una adecuada aproximación para el tratamiento empírico; sin embargo, su sensibilidad es escasa para concentraciones de bacterias por debajo de 10^5 UFC/ml por lo que su uso es, en ocasiones, limitado a los casos de ITU complicada donde los recuentos bacterianos suelen ser mayores (24).

Los cultivos de orina no están recomendados en el caso de cistitis no complicada de la mujer con síntomas menores a una semana. Se recomienda para los pacientes con: sospecha de pielonefritis aguda, síntomas que no se resuelven o que recurren dentro de las 2 a 4 semanas después de la finalización del tratamiento; y aquellas mujeres que presentan síntomas atípicos, así como mujeres embarazadas y hombres con sospecha de ITU (9, 17, 58).

La adecuada recolección de la muestra para cultivo es determinante para el diagnóstico. La muestra debe obtenerse preferiblemente de la primera orina de la mañana y no se debe exagerar la ingesta de líquidos para evitar la dilución de la misma y que el conteo de bacterias disminuya. Por otra parte, no se debe diferir su obtención al día siguiente cuando se inicie un tratamiento antibiótico empírico. Las muestras se recogen

por micción espontánea obteniendo la orina de la mitad de la micción para reducir la contaminación por la flora uretral. En la medida de lo posible, se debe evitar su obtención en los días de menstruación. Tras su recolección debe procesarse en las primeras 2 horas y, si no es posible, deberá mantenerse a una temperatura de 4 °C. La obtención por sondaje está indicada cuando no se logra micción espontánea, en niños y pacientes con vejiga neurógena entre otros. Se deben desechar los primeros 15 a 30 ml, la técnica debe ser cuidadosa para evitar la contaminación (24).

Otra vía para la obtención de muestras para urocultivo es la aspiración suprapúbica, muy útil en recién nacidos y en pacientes con paraplejía. Cualquier recuento bacteriano en la orina obtenida por esta vía es diagnóstico de ITU (28).

Un recuento de más de 10^3 UFC/ml de uropatógenos en una muestra del chorro medio de orina sería microbiológicamente diagnóstico de ITU en mujeres que presentan síntomas de cistitis aguda no complicada (59).

Los urocultivos pueden ser negativos en las siguientes condiciones: tratamiento antibiótico empírico previo, micción reciente, obstrucción de la vía urinaria o infecciones que no comunican con la vía; pH urinario muy bajo o infecciones que requieren otros medios de cultivo no habituales o de crecimiento lento (*Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma* y *Mycobacterium*) (25).

La práctica sistemática de estudios de imagen no se recomienda de rutina. Los pacientes que presentan síntomas atípicos de cualquier cistitis aguda no complicada o pielonefritis aguda no complicada, así como aquellos que no responden adecuadamente a la terapia antimicrobiana deben ser considerados para realizar estudios diagnósticos adicionales (46).

1.7.1.2. Pielonefritis aguda.

Es una infección que afecta al tracto urinario superior. Cursa con fiebre elevada, escalofríos, dolor lumbar y puño-percusión positiva (hipersensibilidad en el ángulo costovertebral); asociados habitualmente a síndrome miccional y con menor frecuencia a náuseas y vómitos. En el recién nacido y en el anciano los síntomas no son tan característicos y el motivo de consulta puede ser deterioro del estado general, confusión, síntomas abdominales o respiratorios, o bien descompensación de una diabetes. En los ancianos pueden presentarse como fiebre sin ningún foco aparente con deterioro del estado general. Es más frecuente en las mujeres. Suele cursar con leucocitosis con aumento del porcentaje de los glóbulos blancos polimorfonucleares y bacteriemia en el

20 al 30% de los pacientes. Aproximadamente, una tercera parte de los casos con bacteriemia presentarán shock séptico (40). En mujeres embarazadas se requiere especial atención ya que puede ser causa de parto prematuro. Los pacientes diabéticos presentan un riesgo incrementado de complicaciones por las alteraciones metabólicas (hiperglucemia, coma hiperosmolar, cetoacidosis, etc.) y la progresión de la infección en el parénquima renal que, dependiendo del microorganismo, puede producir abscesos y producción de gas (pielonefritis enfisematosa) con posibilidad de daño renal y alta tasa de mortalidad (9).

La infección alcanza al riñón principalmente por vía ascendente, aunque en otros casos la vía hematogena es la responsable. Puede haber afectación de uno o ambos riñones cuyo tamaño puede ser normal o estar agrandado. Histológicamente existe inflamación tubular e intersticial aguda del parénquima y pelvis renal. Se presenta como una necrosis supurativa o con la formación de pequeños abscesos en la sustancia renal por destrucción tisular. En las primeras etapas se limitan al intersticio pero posteriormente se dirigen hacia los túbulos. El glomérulo suele resistir la infección que terminará circundándolo. El proceso puede ser focal o difuso. Si la infección persiste conducirá a la formación de un absceso renal o perirrenal, piodisminución o pielonefritis enfisematosa (Cotran, 1989 #206).

El riesgo de daño renal e IRC es bajo en el transcurso de una pielonefritis; sin embargo, bajo ciertas condiciones como el reflujo vesicoureteral, historia de abuso de analgésicos, litiasis renal y obstrucción de la vía urinaria se puede producir dicho daño o bien empeorar la evolución de la enfermedad incrementándose en el caso de afectación renal previa (9). El deterioro de la función renal obliga a descartar otras causas que pueden ser el origen de la pielonefritis.

La pielonefritis es uno de los procesos infecciosos más frecuentes en urgencias, pudiendo ser el origen de sepsis e incluso producir la muerte (29).

El diagnóstico debe ser precoz dada las posibles complicaciones que pueden presentarse. En cuanto al diagnóstico de laboratorio, el análisis de orina (por ejemplo, utilizando el método de tira reactiva) con la evaluación de los glóbulos blancos, rojos y nitritos; es recomendable para el diagnóstico rutinario (60). Sin embargo, en aquellos casos de origen obstructivo pueden no evidenciarse cambios en las características de la orina por lo que la aproximación clínica de síntomas y signos debe prevalecer.

Los hallazgos de laboratorio son similares a los de la cistitis, sin embargo, la presencia de cilindros leucocitarios es característica y obedece al paso de neutrófilos hacia

los conductos colectores que son posteriormente excretados en la orina. Se recomienda realizar un Gram de la muestra de orina para orientar el inicio del tratamiento (12).

Los datos del urocultivo son similares a los descritos para la cistitis. Los recuentos de colonias superiores a 10^4 UFC/ml de uropatógenos se consideran indicativos de bacteriuria clínicamente relevante (61).

Aproximadamente, un 20 a un 30% de los pacientes con pielonefritis presentan bacteriemia, pudiendo llegar hasta el 50% en los casos de pielonefritis grave complicada, por lo que los hemocultivos son importantes. Éstos pueden ser muy útiles cuando no se obtengan resultados de urocultivos o los mismos estén contaminados (24).

La evaluación del tracto urinario superior con la ecografía debe realizarse para descartar una obstrucción urinaria o litiasis renal. Las investigaciones adicionales, tales como una tomografía axial computarizada (TAC), la urografía excretora o la gammagrafía renal se deben considerar en casos de fiebre persistente después de 72 horas de tratamiento, sospecha clínica de complicación local, signos de shock o insuficiencia renal aguda (IRA) (46).

La radiografía simple tiene un papel limitado pero debe indicarse en casos de sospecha de litiasis urinaria o pielonefritis enfisematosa. La ecografía tiene una alta sensibilidad en la detección de patologías del tracto urinario y permite una aproximación diagnóstica rápida y sin radiación. En la ecografía podrá observarse aumento del tamaño renal secundario al edema inflamatorio, microabscesos y obstrucción tubular por contenido purulento con zonas hipo e hiperecogénicas; el seno renal puede estar desplazado. La TAC con contraste es más sensible que la ecografía para el diagnóstico de áreas de nefritis focal y abscesos de pequeño tamaño, también permite observar modificaciones en el tamaño renal y zonas de baja atenuación en aquellas áreas de mayor inflamación. En la gammagrafía la captación de tecnecio-99-ácido dimercaptosuccínico (DMSA) por las células tubulares en las zonas afectadas disminuye de forma significativa (24).

La pielonefritis crónica se caracteriza por la inflamación crónica del intersticio, túbulos y vías urinarias superiores que provoca fibrosis focal y asimétrica secundaria; y destrucción del parénquima. Puede ser de causa infecciosa o no infecciosa. El riñón se presenta disminuido de tamaño y con cicatrices que se localizan con frecuencia en los polos. En el caso de la etiología infecciosa, existe una migración de las bacterias a los túbulos renales con la producción de una respuesta inflamatoria que produce destrucción tisular y fibrosis con daño renal. La sintomatología está ausente o es poco específica.

Puede producir alteraciones de las cifras de función renal. En muchas ocasiones puede ser un hallazgo radiológico que se relaciona con los antecedentes de ITU del paciente (62).

1.7.1.3. Bacteriuria asintomática.

El crecimiento bacteriano en pacientes asintomáticos es común y corresponde a una colonización comensal. El problema surge cuando esta colonización se transforma en infección. La BA se define por la presencia de al menos 2 urocultivos positivos con más de 10^5 UFC/ml del mismo microorganismo, en ausencia de síntomas o signos que sugieran ITU (12, 14).

Fue descrita inicialmente por Kass en 1955 con el nombre de Bacteriuria no significativa (63).

Se acompaña de piuria en el 30% de mujeres jóvenes sanas, el 25 al 50% de las embarazadas, el 78% de las diabéticas y en el 90% de los ancianos. El significado clínico de la presencia de leucocituria asociado a BA es desconocido. Recuentos muy elevados pueden persistir durante años sin que el paciente desarrolle síntomas urinarios (40).

Su presentación en hombres jóvenes es infrecuente pero puede detectarse en el contexto de cuadros de prostatitis crónica.

La BA no causa daño renal ni alteración de su función.

La tabla 5 muestra los criterios diagnósticos de bacteriuria asintomática, el grado de evidencia científica (LE: *level of evidence*) y los grados de recomendación (GR).

	LE	GR
En mujeres un conteo $\geq 10^5$ UFC/ml de microorganismos en una muestra de orina por micción es diagnóstico de bacteriuria.	2b	B
En varones un conteo $\geq 10^3$ UFC/ml de microorganismos en una muestra de orina por micción es diagnóstico de bacteriuria.	2a	B
En varones recogiendo la muestra de orina con catéter condón un recuento de $\geq 10^5$ UFC/ml es un criterio diagnóstico cuantitativo apropiado.	2a	B
En pacientes portadores de catéteres, un conteo de $\geq 10^5$ UFC/ml es diagnóstico de bacteriuria.	2b	B
En una muestra de orina recogida por catéter usado sólo para esa recogida, un recuento ≥ 100 UFC/ml es diagnóstico de bacteriuria.	2a	B
Piuria en ausencia de síntomas o signos en una persona con bacteriuria no ha de ser interpretado como una infección sintomática o una indicación para terapia antimicrobiana.	2b	B

Tabla 5. Criterios de diagnóstico de bacteriuria asintomática (46).

El *screening* para el tratamiento de la bacteriuria asintomática se recomienda en:

- Mujeres embarazadas (64).
- Antes de un procedimiento genitourinario invasivo en el que exista un riesgo de sangrado de la mucosa (65).

El *screening* para el tratamiento de la bacteriuria asintomática no se recomienda en:

- Mujeres premenopausicas no embarazadas y mujeres postmenopausicas.
- Residentes de centros de atención a largo plazo y pacientes con catéter vesical permanente (65).
- Mujeres con diabetes (66).
- Varones saludables (67).
- Pacientes con lesión medular(68).
- Los pacientes con candiduria (69).
- En pacientes trasplantados renales después de los primeros 6 meses postrasplante (46).

La presencia de bacteriuria asintomática y una inadecuada aproximación conlleva a un sobrediagnóstico de ITU y sobretratamiento (23).

Un 50% de las BA tratadas con antibiótico recurren en los primeros 6 meses, esto condiciona múltiples regímenes de tratamientos consecutivos y un aumento de resistencias bacterianas (70).

El tratamiento de la BA no ha demostrado su eficacia en el caso de hombres y mujeres jóvenes sin factores de riesgo, en pacientes postmenopausicas, institucionalizados o con antecedentes de diabetes mellitus. En el caso de mujeres con ITU de repetición sin factores de riesgo asociados tampoco ha demostrado su eficacia, salvo el tratamiento de la colonia responsable de la ITU. En mujeres embarazadas con BA se produce pielonefritis en un 20 a un 40% de los casos, existe una asociación débil con parto prematuro por lo que deben seguirse las recomendaciones específicas de las guías en estos casos (9).

Las opciones de tratamiento son similares, en cuanto al tipo y duración del mismo, a las de la ITU con o sin factores de riesgo; no debe administrarse un tratamiento empírico sino basado en los resultados del urocultivo si está disponible. La respuesta al tratamiento se valora con la realización de un urocultivo posterior (9).

1.7.2. ITU complicada debido a trastornos urológicos.

Una ITU complicada es una infección urinaria asociada a una condición, tal como anomalías estructurales o funcionales del tracto genitourinario; o la presencia de una enfermedad subyacente que interfiere con los mecanismos de defensa del huésped, lo que incrementa los riesgos de complicaciones de la infección o el fallo del tratamiento (46).

Una amplia variedad de bacterias pueden causar una ITU complicada. El espectro bacteriano es mucho mayor que en las ITU no complicadas, y los patógenos suelen tener una mayor resistencia a los agentes antimicrobianos. *Enterobacteriaceae* son los patógenos predominantes, siendo *E. coli* el más común. Sin embargo, otras bacterias como *Pseudomonas aeruginosa* y cocos Gram-positivos (estafilococos y enterococos) también pueden presentarse, dependiendo de las condiciones subyacentes.

En las litiasis de la vía urinaria se observan con mayor frecuencia infecciones por *Pseudomonas spp* y *Proteus*, y con una menor frecuencia *E. coli* y *Enterococo*. En el caso de los pacientes portadores de catéteres urinarios la etiología es similar pero debe considerarse la presencia de *biofilms* por lo que el tratamiento será solo efectivo en las fases iniciales, antes de la formación del mismo (46).

En los pacientes con vejiga neurógena la ITU representa la segunda causa de muerte después de las cardiorrespiratorias, así como la principal causa de ingreso. En este grupo de pacientes los factores de riesgo son la sobredistensión vesical, el vaciado vesical incompleto, la baja acomodación, presencia de litiasis, obstrucción del tracto de salida e instrumentación de la vía urinaria. Está demostrado que el cateterismo vesical intermitente tiene ventajas considerables con respecto a la sonda vesical permanente siendo la disminución de las ITU una de ellas. Los síntomas y signos en este grupo de pacientes son distintos a los habituales e incluyen cambios en las características de la orina, aumento de la frecuencia miccional, mayor espasticidad, disreflexia autonómica, etc. (71).

La antibioticoterapia reciente, la infección nosocomial u hospitalización; y la ITU previa en el último mes son algunas de las causas que originan una amplia variedad de bacterias y su espectro de resistencia (15).

La infección nosocomial asociada a la inserción de catéteres debe evitarse con medidas como la adecuada manipulación e inserción de los mismos de acuerdo a las buenas prácticas médicas, la utilización de sistemas cerrados y la duración mínima de colocación de acuerdo a la patología del paciente. Cuando se realiza una manipulación urológica, el riesgo de bacteriuria es del 5 al 6% dentro del hospital mientras que disminuye al 1% cuando se hace en ambiente ambulatorio (72).

Dos criterios son obligatorios para definir una ITU complicada: cultivo de orina positivo y uno o más de los factores siguientes (46):

- La presencia de un catéter permanente o *stent* (uretral, ureteral o renal); o el uso de cateterismo vesical intermitente.
- Residuo postmiccional mayor de 100 ml.
- Uropatía obstructiva de cualquier etiología, por ejemplo, obstrucción de la salida vesical (incluida vejiga neurogénica), cálculos y tumores.
- Reflujo vesicoureteral u otras anomalías funcionales.
- Modificaciones del tracto urinario, tales como derivaciones: asa ileal o neovejiga.
- Cistitis rádica o química.
- ITU en los periodos peri y postoperatorio.
- Insuficiencia renal, trasplante, diabetes mellitus e inmunodeficiencia.

La edad o el sexo del paciente no son criterios para el diagnóstico de ITU complicada (9).

La ITU complicada debido a trastornos urológicos puede ser dividida en 2 grupos:

- Pacientes en los que los factores de complicación pueden ser eliminados con tratamiento: litiasis susceptible de extracción, retirada de catéteres, etc.
- Pacientes en los que el factor de complicación no puede ser eliminado de forma satisfactoria con el tratamiento: catéteres permanentes, vejiga neurógena, etc.

La ITU complicada puede estar o no asociada con síntomas clínicos, como pueden ser disuria, urgencia, frecuencia, dolor de costado, dolor en el ángulo costovertebral, dolor suprapúbico y fiebre. La presentación clínica puede variar desde una grave pielonefritis aguda obstructiva con urosepsis a una ITU postoperatoria asociada a catéter, la cual podría desaparecer espontáneamente tan pronto como se retira el catéter. La ITU complicada implica el riesgo de colonización asintomática del riñón, cuyos factores de riesgo son: varón, mayor de 65 años, gestación, clínica de más de 1 semana de evolución e infección por *Proteus spp.* (73). La presentación clínica a nivel renal puede ocurrir como una nefritis focal bacteriana, absceso renal, absceso perinefrítico, pielonefritis enfisematosa o pielonefritis xantogranulomatosa. Los síntomas, especialmente los síntomas del tracto urinario, no sólo son causados por infecciones urinarias, sino también por otros aspectos urológicos, tales como la hiperplasia prostática benigna (HBP) o la resección transuretral de la próstata (46).

Aparte de las alteraciones urológicas, las condiciones médicas concomitantes como diabetes mellitus e insuficiencia renal pueden estar relacionadas con alteraciones urológicas que están a menudo presentes en una ITU complicada (74).

La bacteriuria significativa en ITU complicada se define por la presencia de más de 10^5 UFC/ml en mujeres y de 10^4 UFC/ml en hombres de orina de la mitad de la micción (46).

Si se toma directamente del catéter una muestra de orina, la presencia de 10^4 UFC/ml puede considerarse relevante. Para un paciente asintomático se requieren la presencia de más de 10^5 UFC/ml del mismo microorganismo y de dos cultivos de orina consecutivos (separados al menos 24 horas). El requisito de piuria es de más de 10 leucocitos por campo de alta potencia (x400) en el sedimento resuspendido de una alícuota centrifugada de orina. El método de varilla también se puede utilizar para la

evaluación de rutina, incluyendo las pruebas de leucocito esterasa, la hemoglobina y, probablemente, la reacción de nitritos (46).

En pacientes sondados la muestra no debe ser obtenida de la bolsa recolectora. En pacientes portadores de nefrostomía debe incluirse un medio de transporte para anaerobios. En pacientes con reservorio ileal debe introducirse una sonda más allá de la fascia, previa retirada completa del dispositivo externo y adecuada limpieza del estoma (57).

El cultivo de litiasis provenientes de la vía urinaria en ITU complicada puede ayudar a documentar las bacterias presentes en el intersticio (45).

1.7.3. ITU complicada en el varón.

La prostatitis cursa con molestias urogenitales y perineales; y/o eyaculatorias o disfunción sexual. La prostatitis bacteriana aguda se presenta con fiebre y escalofríos acompañados de síntomas urinarios como disuria, frecuencia y dolor perineal.

La prostatitis bacteriana crónica tiene un curso más prolongado, de al menos 3 meses. Suele estar relacionada o es el resultado de una infección urinaria recurrente, o puede ser una complicación de la prostatitis aguda que no se cura adecuadamente, la uretritis o la epididimitis. Los síntomas son más leves que en la prostatitis aguda y algunas veces imperceptibles. Los síntomas más comunes son dolor perineal o pélvico, lumbalgia, dolor testicular e incomodidad al orinar o eyacular. La clasificación de pacientes con prostatitis depende del estudio bacteriológico del tracto urinario inferior teniendo en cuenta los cultivos de orina secuenciales (inicial, mitad de micción, secreciones de masaje prostático y orina posterior al masaje) (75)

La vesiculitis seminal es poco frecuente y puede originarse por una prostatitis o epididimitis. Se pueden presentar como abscesos en las vesículas seminales.

La orquitis aislada también es una patología poco frecuente que suele ser de origen viral adquirida por vía hematógena. En la orquitis bacteriana el origen suele proceder de una epididimitis. Las causas subyacentes a descartar tanto en la orquitis como en la epididimitis son las ITU, las enfermedades de transmisión sexual, otras causas infecciosas (micótica, parasitaria, rickettsias, etc.) y las causas no infecciosas (idiopática, traumática, autoinmunitaria, etc.). Dado que la orquitis cursa con dolor testicular es muy importante realizar un diagnóstico diferencial con la torsión testicular (76).

La mayoría de los casos de uretritis infecciosa en los hombres son causados por enfermedades de transmisión sexual, que pueden ser gonocócicas (gonorrea) o no

gonocócicas (clamidia). Estas enfermedades se caracterizan por inflamación uretral en forma de secreción, disuria y ardor al orinar. Pocos días después, puede haber secreción purulenta y con sangre. Muchas complicaciones que incluyen prostatitis, epididimitis, proctitis e infertilidad han sido informadas previamente. Sin embargo, puede cursar de forma asintomática y, en algunos casos, llevar a un estado de portador. La bacteriemia generalmente causa infección gonocócica diseminada que aparece en forma de fiebre, oligoartritis y poliartralgia. El agente causante de la gonorrea es *Neisseria gonorrhoeae*, el cual requiere incubación en presencia de CO₂. La estimulación de una gran cantidad de neutrófilos puede conducir a microabscesos. Para el diagnóstico rápido de *N. gonorrhoeae*, se realiza el examen microscópico de frotis uretral teñido con azul de Gram o metileno, pero el cultivo sigue siendo de gran importancia para realizar una prueba de susceptibilidad (77)

1.8. Tratamiento de las ITU.

El objetivo del tratamiento es la resolución de los síntomas y, en la mayoría de los casos, la esterilización de la orina. Si se utiliza un antibiótico adecuado esto puede lograrse en pocas horas.

La tasa de curación espontánea de las ITU está alrededor del 25% a los 5 a 7 días. Se ha demostrado que hasta un 80% de las ITU bajas no complicadas presentan una curación espontánea a los 5 meses si no reciben tratamiento. Sin embargo, los antibióticos son superiores a placebo en el tratamiento de las ITU (78).

El desarrollo de los antibióticos ha sido el mayor avance en el tratamiento de las ITU. La hexamina y el mercuriocromo utilizados a principios del siglo XX demostraron un valor limitado en el tratamiento. La Penicilina, descubierta en 1928, carecía de efectos sustanciales sobre las ITU. En 1937 se desarrolló la sulfonilamida con muy buenos efectos en los casos de ITU. La nitrofurantoina se describió en 1953. Hacia 1970 aparecieron los derivados de la penicilina, más efectivos para ITU y el trimetropim-sulfametoxazol (2).

El antibiótico de elección para el tratamiento empírico debe ser activo frente a los patógenos más frecuentes (*E. coli*) y ha de alcanzar una concentración elevada en la orina. Para el tratamiento empírico, la elección del medicamento y su duración dependerá de múltiples factores que deben ser considerados, sobretodo en relación a la historia del paciente y al tipo de bacteria causante de la infección. Deben considerarse la historia personal de alergias, el espectro antimicrobiano de la comunidad o el hospital; la

disponibilidad, el patrón de resistencias de la zona, la farmacocinética de la droga así como su excreción en orina y su actividad teniendo en cuenta el pH urinario; el efecto del tratamiento en la flora vaginal e intestinal; la tolerabilidad, los efectos secundarios, costes y las recomendaciones de los Sistema de Salud (78). El test de sensibilidad tiene 48 horas para completarse y es especialmente útil para ayudar al médico a seleccionar el antibiótico que, con mayor probabilidad, será el más eficaz en el tratamiento de la infección. Un tratamiento distinto y más prolongado puede ser necesario si el primer antibiótico recibido no ha sido efectivo (79).

De acuerdo con estos principios y los patrones de susceptibilidad disponibles en Europa, fosfomicina trometamol 3 gramos en dosis única, pivmecilinam 400 miligramos durante 3 días y nitrofurantoína 100 mg dos veces al día durante 5 días, se consideran fármacos de primera elección en muchos países, cuando estén disponibles (80-82).

Cotrimoxazol 160/800 mg dos veces al día durante 3 días ó 200 mg de Trimetoprim durante 5 días solamente deben ser considerados como fármacos de primera elección en las zonas con tasas de resistencia conocidas para *E. coli* de más del 20% (83, 84).

Las aminopenicilinas no deben ser utilizadas debido al alto porcentaje de resistencia a nivel mundial. Las aminopenicilinas en combinación con betalactamasas (ampicilina/sulbactam o amoxicilina/ácido clavulánico) son poco eficaces en régimen de tratamiento corto por lo que no deben ser indicadas en el tratamiento empírico inicial (9). A pesar de las resistencias reportadas en algunas zonas, las fluorquinolonas no deben ser de primera elección en el tratamiento debido a sus efectos adversos y a la producción de resistencias. Este tratamiento se podría realizar con ciprofloxacino 500 mg dos veces al día, levofloxacino 250 mg dos veces al día, norfloxacino 400 mg dos veces al día y ofloxacino 200 mg dos veces al día, cada uno con un curso de 3 días. Sin embargo, los efectos adversos tienen que ser considerados (85).

En casos de mujeres embarazadas deberán utilizarse los antibióticos recomendados: penicilinas, cefalosporinas, fosfomicina o nitrofurantoina. En hombres el tratamiento no debe durar menos de 7 días y preferiblemente con Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP/SMX) o fluoroquinolonas. En el caso de pacientes con IRC la dosis no debe ser ajustada salvo en caso de presentar una tasa de filtración glomerular (TFG) menor a 20 ml/min o con los antibióticos nefrotóxicos como los aminoglicósidos, nitrofurantoina y tetraciclinas (9).

1.8.1. Tratamiento de la infección del tracto urinario no complicada.

Se recomienda el tratamiento empírico en cistitis aguda no complicada en mujeres premenopáusicas sanas con diferentes pautas posibles. Las recomendaciones actuales para la cistitis no complicada consideran como primera línea de tratamiento: Furantoina, Trimetoprim-Sulfametoxazol (TMP/SMX) y Fosfomicina. Como tratamientos de segunda línea: las quinolonas como Ciprofloxacino o Levofloxacino. En tercera línea de tratamiento: Amoxicilina-clavulánico y Cefdinir (12).

En caso de pielonefritis el tratamiento debe iniciarse de forma rápida para evitar complicaciones. Antes del inicio del mismo deben obtenerse muestras para urocultivo. El tratamiento de inicio recomendado es Ciprofloxacino; en poblaciones con un índice de resistencia a Ciprofloxacino mayor del 10%, cuando la medicación oral no es tolerada o en caso de alergia, se recomienda el uso de Ceftriaxona o aminoglicósidos. También estarían contraindicadas las fluoroquinolonas en el caso de mujeres embarazadas (12). Debe evitarse el uso de fosfomicina y nitrofurantoina debido a que no alcanzan altos niveles en el tejido renal (57).

Las cefalosporinas de tercera generación pueden ser una alternativa al tratamiento. Cotrimoxazol no está indicado como primera línea por la alta tasa de resistencia (superior al 10%), sin embargo, si se identifica susceptibilidad en el antibiograma puede ser utilizado con adecuada respuesta clínica. Amoxicilina-ácido clavulánico no está recomendada como primera línea de tratamiento en la pielonefritis aguda, salvo en aquellos casos en los que bacterias Gram-positivas hayan sido demostradas (9).

En pacientes jóvenes sin factores de riesgo puede tratarse la pielonefritis de forma ambulatoria siempre que no existan dudas en el diagnóstico y se asegure un adecuado cumplimiento terapéutico. En general, se recomienda administrar una dosis inicial de antibiótico parenteral y vigilar la respuesta en las siguientes 6 a 24 horas; si el paciente se mantiene estable y el estado general es bueno completará el tratamiento de forma ambulatoria. Los criterios de ingreso hospitalario son: sepsis grave, dolor intenso, hematuria franca, insuficiencia renal aguda (IRA), factores de riesgo de resistencia microbiana, comorbilidades (anciano, diabético, hepatópata o trasplantado), embarazo, imposibilidad para cumplir el tratamiento por intolerancia a la vía oral o problemas sociales; o signos de empeoramiento durante la observación tras la dosis inicial de antibiótico parenteral (57).

En casos graves de pielonefritis y en aquellos en los que el tratamiento vía oral no puede administrarse debido a la presencia de náuseas y vómitos, se debe instaurar el

tratamiento por vía parenteral y el ingreso hospitalario debe ser considerado. Al mejorar el cuadro clínico puede cambiarse el tratamiento a vía oral y mantenerse hasta completar 2 semanas (9).

En la tabla 6 se muestran las diferentes opciones de tratamiento empírico en cistitis aguda no complicada.

Antibiótico	Dosis diaria	Duración de la terapia
Fosfomicina trometamol	3 g una dosis	1 día
Nitrofurantoína macrocristalina	100 mg cada 12 horas	5 días
Pivmecilina*	400 mg cada 8 horas	3-5 días
ALTERNATIVAS		
Cefalosporinas (cefadroxil)	500 mg cada 12 horas	3 días
En varones		
Trimetoprim - sulfametoxazol	160/800mg cada 12 horas	7 días
Si el patrón de resistencia local de <i>E. coli</i> es < 20%		
Trimetoprim - sulfametoxazol	160/800mg cada 12 horas	3 días
Trimetoprim	200 mg cada 12 horas	5 días

Tabla 6. Tratamiento empírico de cistitis aguda no complicada (86). *Disponible solo en Escandinavia, Holanda, Austria y Canadá.

Se recogen las recomendaciones para el tratamiento antimicrobiano empírico inicial en la pielonefritis aguda no complicada en casos leves en la tabla 7 y en casos graves en la tabla 8.

I. Tratamiento oral en casos leves y moderados			
Antibiótico	Dosis diaria	Duración de la terapia	Comentarios
Ciprofloxacino	500–750 mg bid	7–10 días	La tasa de resistencia a fluorquinolonas debe ser <10%
Levofloxacino	750 mg qd	5 días	La tasa de resistencia a fluorquinolonas debe ser <10%
Cefpodoxima	200 mg bid	10 días	Empíricamente requiere una dosis inicial IV de ATB de larga duración (ceftriaxona)
Ceftibuten	400 mg qd	10 días	Empíricamente requiere una dosis inicial IV de ATB de larga duración (ceftriaxona)
Trimetoprim–sulfametoxazol	160/800 mg bid	7-14 días	Empíricamente requiere una dosis inicial IV de ATB de larga duración (ceftriaxona)

Tabla 7. Recomendaciones en el tratamiento antimicrobiano empírico inicial en pielonefritis aguda no complicada en casos leves (86). **bid**: Dos veces al día. **qd**: Cuatro veces al día. **tid**: Tres veces al día. **IV**: intravenoso. **ATB**: antibiótico.

II. Tratamiento parenteral inicial en casos graves. Después de la mejoría, el paciente puede cambiar a un régimen oral con uno de los antimicrobianos mencionados hasta completar 1-2 semanas de terapia.

Antibiótico	Dosis Diaria	Comentarios
Ciprofloxacino	400 mg bid	
Levofloxacino	750 mg qd	
Cefotaxima	2 g tid	No estudiado en monoterapia para la pielonefritis aguda no complicada
Ceftriaxona	1–2 g qd	Dosis baja estudiada, pero los expertos recomiendan dosis altas. Mismo protocolo para pielonefritis aguda no complicada e ITU complicada
Ceftazidima	1–2 g tid	No estudiado en monoterapia para la pielonefritis aguda no complicada
Cefepima	1–2 g bid	Dosis baja estudiada, pero los expertos recomiendan dosis altas. Mismo protocolo para pielonefritis aguda no complicada e ITU complicada
Co-amoxiclav	1.5 g tid	No estudiado en monoterapia para la pielonefritis aguda no complicada. Principalmente para patógenos Gram-positivos
Piperacilina/tazobactam	2.5–4.5 g tid	Dosis baja estudiada, pero los expertos recomiendan dosis altas. Mismo protocolo para pielonefritis aguda no complicada e ITU complicada
Ceftolozane/tazobactam	1.5 g tid	
Ceftazidima/avibactam	2.5 g tid	
Gentamicina	5 mg/kg qd	No se ha estudiado como monoterapia para la pielonefritis aguda no complicada

Amikacina	15 mg/kg qd	No se ha estudiado como monoterapia para la pielonefritis aguda no complicada
Ertapenem	1 g qd	Mismo protocolo para pielonefritis aguda no complicada e ITU complicada
Imipenem/cilastatina	0.5/0.5 g tid	Mismo protocolo para pielonefritis aguda no complicada e ITU complicada
Meropenem	1 g tid	Mismo protocolo para pielonefritis aguda no complicada e ITU complicada
Doripenem	0.5 g tid	Mismo protocolo para pielonefritis aguda no complicada e ITU complicada

Tabla 8. Recomendaciones en el tratamiento antimicrobiano empírico inicial en pielonefritis aguda no complicada en casos graves (86). **bid**: Dos veces al día. **qd**: Cuatro veces al día. **tid**: Tres veces al día.

1.8.2. Tratamiento de la infección del tracto urinario complicada.

La planificación del tratamiento en este tipo de ITU dependerá de la severidad del cuadro clínico y tiene 3 objetivos: tratamiento o control de la anomalía urológica, tratamiento antimicrobiano y tratamiento de soporte cuando sea necesario (9).

Un aspecto importante es la prevención de este tipo de infección, sobretodo de origen nosocomial y las relacionadas con inserción de catéteres. Se debe atender de forma estricta a la técnica de colocación: preparación antiséptica del área con una correcta manipulación del catéter para evitar el arrastre de bacterias al tracto urinario inferior. Disminuir el riesgo de bacteriemia a través de una adecuada lubricación que disminuya las posibilidades de lesión uretral.

La elección del antibiótico para el inicio del tratamiento empírico se basa en el conocimiento previo de los posibles patógenos del centro y de sus resistencias, así como de la condición y severidad de la complicación del tracto urinario. La elección del

antibiótico deberá tener en cuenta los patógenos más relevantes. Generalmente no es posible esperar al reporte del urocultivo para el inicio del tratamiento empírico. El tratamiento deberá ajustarse al tener los resultados de dichas pruebas para lograr una mejor evolución clínica y disminuir el índice de resistencias. Fluoroquinolonas, cefalosporinas de tercera generación y aminoglicósidos son los más utilizados. En casos de insuficiencia renal deberá ajustarse la dosis de tratamiento (9).

Los pacientes pueden ser tratados en régimen ambulatorio, sin embargo, en casos más severos deberán ser ingresados. Cuando mejore la condición clínica puede cambiarse la vía de tratamiento de parenteral a oral y completar el tiempo recomendado. La severidad de la infección dependerá de la causa subyacente y establecerá el pronóstico (9).

La realización de urocultivos de control entre la primera y segunda semana después del tratamiento, la corrección de la patología urológica y el tratamiento de la condición médica subyacente son recomendables (9).

1.8.3. Elección del tratamiento.

El uso intensivo de cualquier antimicrobiano, especialmente cuando se utiliza en de forma empírica o con una alta probabilidad de infección recurrente, dará lugar a la aparición de microorganismos resistentes en infecciones posteriores. Siempre que sea posible, la terapia empírica debe ser sustituida por una terapia ajustada por los organismos infecciosos específicos identificados en el cultivo de orina. Por lo tanto, una muestra de orina para el cultivo debe ser obtenida antes de la iniciación de la terapia y la selección de un agente antimicrobiano debe ser re-evaluada una vez obtenidos los resultados de los cultivos (87).

Si el tratamiento empírico es necesario las fluorquinolonas con excreción principalmente renal se recomiendan, debido a que tienen un amplio espectro de actividad antimicrobiana que cubre la mayor parte de los patógenos esperados y porque alcanzan niveles de concentración elevados en la orina y los tejidos urogenitales. Las fluorquinolonas se pueden utilizar por vía oral así como parenteral. La comodidad de uso y perfil de seguridad de este grupo terapéutico ha originado un abuso en su prescripción y el desarrollo de cepas resistentes. Son alternativas la aminopenicilina junto con un inhibidor de la betalactamasa, cefalosporina de segunda o tercera generación o, en el caso

de la terapia parenteral, un aminoglucósido. Ertapenem, en un ensayo aleatorio prospectivo, ha demostrado ser tan eficaz como la ceftriaxona (88).

Por tanto, los antibióticos recomendados para el tratamiento inicial empírico son (Grabe, Bjerklund-Johansen et al. 2012):

- Fluorquinolonas.
- Aminopenicilina y un inhibidor de betalactamasas.
- Cefalosporinas de 2^a ó 3^a generación.
- Aminoglucósido.

Los antibióticos recomendados para el tratamiento empírico en caso de que falle el tratamiento inicial son:

- Fluorquinolonas si no se usaron inicialmente.
- Ureidopenicilina (piperacilina) y un inhibidor de betalactamasas.
- Cefalosporinas de 3^a generación.
- Carbapenem.
- Tratamiento combinado: Aminoglucósido y un inhibidor de betalactamasas, o Aminoglucósido y Fluoroquinolona.

Los antibióticos no recomendados para el tratamiento empírico son:

- Aminopenicilinas, como la amoxicilina o la ampicilina.
- TMP/SMX
- Fosfomicina.

En la tabla 9 se recogen las recomendaciones para la terapia antimicrobiana en Urología.

Diagnóstico	Patógenos	Tratamiento empírico inicial	Duración del tratamiento
Cistitis aguda no complicada	E coli Klebsiella Proteus Staphilococci	TMP-SMX ¹ Nitrofurantoína Fosfomicina trometamol Pivmecillinam Alternativa: Fluorquinolonas ^{2,3}	3 días 5-7 días 1 día 3-5 días 1-3 días
Pielonefritis aguda no complicada	E coli Klebsiella Otras enterobacterias Staphilococci	Fluorquinolona ² Cefalosporina de 3 ^a generación Alternativa: Aminopenicilina Aminoglucósido	7-10 días
ITU con factores de riesgo	E coli Enterococo Pseudomonas Staphilococci	Fluorquinolona ² Aminopenicilina Cefalosporina de 2 ^a generación Cefalosporina de 3 ^a generación	3-5 días tras la defervescencia, control o eliminación del factor de riesgo
ITU nosocomial	Klebsiella Proteus	Aminoglucósido En caso de fallo del tratamiento inicial en 1-3 días o según el caso: antipseudomonas: fluorquinolona Acilaminopenicilina Cefalosporina 3 ^a generación Carbapenem Aminoglucósido En caso de Cándida: Fluconazol Anfotericina B	
Pielonefritis aguda grave complicada	Enterobacter Otras enterobacterias Candida		
Prostatitis aguda, crónica	E coli Otras enterobacterias Pseudomonas	Fluorquinolona ² Alternativa en prostatitis aguda: Cefalosporina de 3 ^a generación Si Clamidia o Ureaplasma: Doxiciclina Macrólido	Aguda: 2-4 semanas Crónica: 4-6 semanas 3-5 días tras la defervescencia, control o eliminación del factor de riesgo
Epididimitis, Uretritis aguda	Enterococci Crónicas: Staphilococci Chamidia Ureaplasma	Cefalosporina 3 ^a generación Fluorquinolona ² Antipseudomonoma; Acilaminopenicilina Carbapenem Aminoglucósido	
Urosepsis	E coli Otras enterobacterias Después de intervenciones quirúrgicas: Patógenos multirresistentes: Pseudomonas Proteus Serratia Enterobacter		

Tabla 9. Recomendaciones para la terapia antimicrobiana en Urología (Grabe, Bjerklund-Johansen et al. 2012). ¹Sólo en áreas donde la proporción de resistencia a *E. coli* sea < 20%. ²Fluorquinolona con excrección renal principalmente. ³Evitar fluorquinolonas en cistitis no complicada siempre que sea posible.

Si no existe mejoría clínica o existe persistencia de fiebre mas de 72 horas puede deberse a la presencia de bacterias resistentes o a complicaciones locales (abscesos, piodermitis, etc). En estos casos deberá obtenerse nuevamente cultivos y realizar estudios de imagen específicos. El tratamiento será parenteral hasta la mejoría del paciente y se valorará el tratamiento quirúrgico (57).

1.8.4. Duración del tratamiento.

Los regímenes de tratamiento pueden ser:

1. En monodosis, el cual ha demostrado ser tan efectivo como los tratamientos de más días y con las ventajas de bajo coste, menos efectos adversos y fácil cumplimiento. No está indicado en casos de ITU complicada, ITU con síntomas de más de una semana de duración ni sospecha de infección de vías urinarias altas donde puede ser subóptima.
2. Régimen de tratamiento corto, con una duración de no más de 3 días en el caso de cistitis no complicada.
3. En el caso de la pielonefritis el tratamiento debe indicarse durante 10 a 14 días. No todos los antibióticos son adecuados para regímenes cortos. En pielonefritis no complicada se puede acortar el tiempo de tratamiento si este tratamiento está basado en una quinolona (7 a 10 días) o una cefalosporina (10 días) (57). En las ITU complicadas el tratamiento recomendado es de 7 a 14 días generalmente, pero la duración debe estar estrechamente relacionada con el tratamiento de la anomalía subyacente (61). A veces es necesario una prolongación de hasta 21 días de tratamiento, de acuerdo con la situación clínica (89).

1.8.5. Seguimiento después del tratamiento.

La respuesta al tratamiento puede ser: curación, persistencia de la infección (no resuelta) o infección de repetición.

No se recomiendan visitas de control tras el tratamiento en el caso de las ITU no complicadas en mujeres jóvenes con resolución completa de síntomas. La indicación de realizar urocultivos posteriores al tratamiento de las ITU no complicadas no está indicado, excepto en mujeres embarazadas tanto en el caso de las cistitis como para las pielonefritis. Los síntomas persistentes al finalizar el tratamiento o la presencia de un nuevo episodio de ITU en las 2 semanas siguientes son indicaciones para realizar urocultivo y

antibiograma, asumiendo que la susceptibilidad de la bacteria es diferente al tratamiento indicado. Una nueva pauta de tratamiento durante 7 días debe ser considerada (9).

La mayor probabilidad de la participación de microorganismos resistentes en las ITU complicadas es otra característica de estas enfermedades infecciosas. Esto no se relaciona a priori con la anormalidad urinaria, se relaciona más con el hecho de que los pacientes con una infección urinaria complicada tienden a presentar infecciones recurrentes (87). Por estas razones, antes y después de la finalización del tratamiento antimicrobiano, se deben obtener cultivos de orina para la identificación de los microorganismos y la evaluación de las pruebas de sensibilidad (46).

En pacientes tratados de pielonefritis con una recaída en las primeras 2 semanas, si se identifica el mismo patógeno, el diagnóstico de pielonefritis no complicada debe ser reconsiderado (9).

1.8.6. Resistencia a antibióticos.

Es de especial importancia el conocimiento de los mecanismos y las tasas de resistencia de *E. coli*, responsable de una amplia mayoría de ITU. En España, en un estudio realizado en el año 2006, se encontraron tasas de resistencia por encima del 30% a amoxicilina y cotrimoxazol, inferiores al 10% a amoxicilina-ácido clavulánico y las cefalosporinas de segunda y tercera generación; del 3,8% a nitrofurantoína y del 1,7% a fosfomicina. La resistencia a ciprofloxacino fue del 23,9%, con importantes diferencias dependiendo de la edad (6,7% en menores de 40 años frente al 33,9% en mayores de 60) y de las zonas geográficas (desde el 12,5 hasta el 37,3%). En un estudio multicéntrico realizado en Brasil y varios estados europeos, incluido España, entre los años 2003 y 2006 en mujeres con cistitis no complicadas, se encontraron pocos problemas de resistencia en *Staphylococcus saprophyticus*; presentando una resistencia natural a fosfomicina, y adquirida únicamente a ampicilina en un 36% y a cotrimoxazol en el 10% de las cepas. En cuanto a otras enterobacterias, comparado con los datos de *E. coli*, las cepas de *Klebsiella pneumoniae* (intrínsecamente resistentes a amoxicilina) presentaban porcentajes de resistencia superiores a nitrofurantoína, fosfomicina y cefalosporinas; y *Proteus mirabilis* presentaron niveles de resistencia inferiores a betalactámicos y superiores a otras familias antibióticas (40).

Los pacientes con infección urinaria por *E. coli* que han recibido quinolonas en los 6 meses anteriores tienen un riesgo de que la cepa sea resistente casi 18 veces mayor. En España, la frecuencia global de *E. coli* aislados resistentes a fluorquinolonas es muy

elevada, del 31,5% en 2009, siendo esta tasa la tercera mas frecuente de Europa tras Chipre e Italia (90).

El informe del *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) del año 2012 a 2015 destaca una situación preocupante en el área económica europea: aumento de las tasas de resistencia de bacterias Gram-negativas y aumento de resistencia a cefalosporinas de tercera generación tanto en *Escherichia coli* como en *Klebsiella pneumoniae* (asociado a un aumento de betalactamasas de amplio espectro y aumento de la combinación de resistencia a fluoroquinolona y aminoglucósidos). El aumento de la resistencia combinada a múltiples grupos antimicrobianos, así como la alta proporción de cepas productoras de betalactamasa de amplio espectro (BLEE) deja pocas alternativas de tratamiento y puede conducir a un mayor uso de carbapenemas, favoreciendo el aumento de resistencia al mismo. La media ponderada de resistencia al carbanem fue de 8,1% para *K. pneumoniae* (en aumento) y 0,1% para *E. coli* (estable), con variaciones entre países de entre cero y 61,9%. La resistencia a los carbapenemas y la resistencia a múltiples grupos antimicrobianos también fueron comunes en *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter spp.* Para *Acinetobacter spp.* se observaron porcentajes de resistencia a carbapenem en algunos países de más del 80% en 2015. Las alternativas de tratamiento para los pacientes infectados con bacterias resistentes se limitan a menudo a la terapia de combinación y a los agentes antimicrobianos más antiguos con menor eficacia como las polimixinas (colistina). Algunos países, especialmente países con altos porcentajes de resistencia a carbapenem, informaron de un gran número de aislamientos de cepas con resistencia a polimixina con la consecuente pérdida de opciones eficaces de tratamiento antimicrobiano para infecciones bacterianas Gram-negativas. Para *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA), el porcentaje medio ponderado siguió disminuyendo pasando de 18,8% en 2012 a 16,8% en 2015. Para *Streptococcus pneumoniae* los porcentajes de resistencia fueron generalmente estables durante el período de 2012 a 2015, pero con amplias variaciones entre países. La ausencia de susceptibilidad a los macrólidos en *S. pneumoniae* fue, en la mayoría de los países, superior a la ausencia de susceptibilidad a la penicilina. En el caso de los enterococos, en casi la mitad de los países que presentaron informes entre 2012 y 2015, se observó una tendencia significativamente creciente de *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina. Aunque la tendencia global no fue significativa en los países de la Unión Europea (91).

La resistencia a los antibióticos se presenta incluso tras tratamientos de corta duración. La flora vaginal y del tracto gastrointestinal se modifican de forma significativa. Después de 5 días de tratamiento con Ciprofloxacino en voluntarios sanos, se determinó que la flora microbiana no regresa a la normalidad hasta pasados casi 6 meses (40).

La respuesta bacteriana inicial al antibiótico genera pequeños cambios, por ejemplo una velocidad mas lenta de crecimiento, esto sugiere que la bacteria volvería a su estado inicial posteriormente. Sin embargo, esta reversión raramente ocurre, la bacteria genera mecanismos para corregir la deficiencia (de crecimiento, por ejemplo).

La resistencia bacteriana al inicio del tratamiento, que ocasiona una falta de respuesta, puede deberse a los siguientes motivos: presencia de bacterias resistentes al antibiótico indicado en relación al uso previo de antibióticos en los 3 meses previos, desarrollo de mecanismos de resistencia durante el curso de la antibioterapia por la propia bacteria, coinfección por un segundo patógeno resistente o reinfección al disminuir la población dominante inicialmente (57). Otras causas que producen “fallo” del tratamiento son: uremia por una concentración inadecuada de antibiótico, necrosis papilar por abuso de analgésicos, cálculos coraliformes con una gran cantidad de inóculo bacteriano o el no cumplimiento del régimen de antibiótico indicado (45).

La resistencia bacteriana puede transmitirse de forma horizontal a través de plásmidos, especialmente en el caso de enterobacterias como *E. coli*, responsables de las actuales resistencias a cefalosporinas de tercera generación así como a otros antibióticos. Otras bacterias producen betalactamasas responsables de resistencias a cefamicina, cefalosporinas de tercera generación, carbapenem, etc (23, 26).

2.INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO DE REPETICIÓN.

2.1.Definición y epidemiología.

Las infecciones del tracto urinario de repetición (ITUr) son muy comunes en la práctica clínica habitual, sobretodo en mujeres jóvenes, sanas y sin patología estructural del tracto urinario. De forma habitual cursan en brotes con periodos de acalmia entre éstos. Padecer 2 ó más episodios de ITU en 6 meses; ó 3 ó más en 1 año, define a las ITUr. Sin embargo, desde el punto de vista clínico, un segundo episodio de ITU es considerado una recurrencia y requiere una aproximación diagnóstica y orientación de tratamiento diferente (92).

La tasa de recurrencia de las ITU en estudios de cohortes es de entre 0,3 y 7,6 episodios por paciente y año, con un promedio de 2,6 infecciones por año. Entre un 30 a

un 44% de los episodios de ITU tendrán una recurrencia (92). En mujeres sanas el riesgo de recurrencia de una ITU es del 24% a los 6 meses y en aquellas con ITU de repetición el riesgo de un segundo episodio se incrementa hasta el 70% en 1 año (23).

Al igual que los episodios de ITU esporádicos, las ITUr influyen negativamente en la calidad de vida del paciente y sus costes (directos e indirectos) son muy elevados, más de 5 billones de dólares en USA (42).

2.2. Clasificación.

La recurrencia de ITU puede presentarse de 2 formas: recidiva o reinfección. La recurrencia se establece por la determinación de un urocultivo negativo entre episodios; la ausencia de este indicaría persistencia.

Las recidivas (10-20% de los casos) suelen producirse en el curso de las 2 a 4 semanas siguientes a la aparente curación del cuadro infeccioso. Se producen por microorganismos que no son erradicados con el tratamiento, se produce la persistencia de la cepa original en el foco de infección. En general, es debida a un tratamiento antibiótico inadecuado o demasiado corto, a la existencia de una anomalía genitourinaria o al acantonamiento de las bacterias en un lugar inaccesible para el antibiótico (litiasis renal o prostatitis crónica).

Las reinfecciones (80-90% de los casos) pueden producirse por la misma cepa o por un nuevo microorganismo. Son más frecuentes en la mujer y se identifican más fácilmente si el patógeno es distinto al inicial. Todos los factores que complican la ITU predisponen a la reinfección. En la mayoría de los casos no se demuestran alteraciones anatómicas o funcionales del tracto urinario. Por ello son especialmente frecuentes en mujeres postmenopáusicas, portadores de sonda permanente, varones con adenoma de próstata, etc. Además, padecen reinfecciones aproximadamente un 20% de las mujeres jóvenes que presentan un primer episodio de cistitis (40, 93).

2.3. Factores de riesgo.

Estudios recientes con patrones filogenéticos intentan demostrar una presentación diferente siendo mas frecuentes las recaídas que las reinfecciones. Estas variaciones dependerán de los diferentes grupos de edad. Las recaídas están relacionadas con el grupo B2, mientras que las reinfecciones con el grupo D. Las recidivas y reinfecciones están relacionadas con una mayor cantidad de factores de virulencia de la bacteria y hemolisinas (78, 94).

La susceptibilidad de las ITUr es el resultado de la combinación de múltiples factores de riesgo, entre ellos: la exposición y colonización bacteriana uretral; la virulencia bacteriana (*E.coli*), la historia previa de ITU y la genética del huésped (31, 42).

En mujeres premenopáusicas los principales factores de riesgo para ITUr son: ser sexualmente activas, los productos espermicidas y tener una nueva pareja sexual. Otros factores considerados habitualmente como de riesgo no se han podido correlacionar con las ITUr, tales como: el vaciado vesical postcoital, una historia anterior de enfermedades de transmisión sexual, el índice de masa corporal (obesidad), utilizar ropa íntima de algodón y los baños prolongados (92).

Otros factores de riesgo relacionados incluyen la incontinencia urinaria, la historia de ITUr premenopáusica, el elevado volumen residual y la diabetes mellitus (92).(31) (95).

Se ha demostrado que la colonización bacteriana vaginal por organismos Gram-negativos es mayor y mas prolongada en mujeres con ITUr, con una respuesta inmune aberrante y una alteración de la microfauna con una pérdida del número de lactobacilos (78). En mujeres posmenopáusicas, la falta de estrógenos predispone a las ITUr. Se ha demostrado que la administración de estradiol disminuye de manera significativa el número de episodios de ITU, a la vez que aumenta la población vaginal de *Lactobacillus spp.* y disminuye la de enterobacterias (49).

Menos del 5% de las mujeres con ITUr presentan alteraciones anatómicas o funcionales del tracto urinario (96). Las causas urológicas de ITUr son: litiasis infecciosas, riñón atrófico unilateral infectado, duplicación ureteral, uréter ectópico, cuerpos extraños en la vía urinaria, divertículo uretral, glándulas periuretrales infectadas, muñón uretral infectado posterior a nefrectomía, quiste de uraco infectado, quistes de cálices renales comunicantes infectados y absceso perivesical fistulizado a vejiga (97).

Existen factores genéticos relacionados con las ITUr, como el padecer el primer episodio de ITU antes de los 15 años y la historia de ITU en la madre. Estos factores están relacionados con polimorfismos en los receptores del urotelio encargados de reconocer los uropatógenos, con factores de citoquinas con baja expresión, así como con receptores encargados de la activación y migración de neutrófilos. Los genes que están asociados con una mayor susceptibilidad a padecer ITUr son: HSPA1B, CXCR1 y 2; TLR1,2,4,5; SIGIRR, TRIF, TRAM MyD88, TIRAP, VEGF y TFG-1B (92). Como en cualquier infección de mucosa, los receptores tipo Toll (TRL) son los receptores más implicados

en el inicio de la infección. El reconocimiento de la bacteria por estos receptores genera una respuesta de citoquinas que favorece el reclutamiento de células inflamatorias. TLR 1 y 2 reconocen lipopéptidos; TLR4 lipopolisacáridos y TLR5 flagelinas (98). Respecto a los factores genéticos, también se ha demostrado una predisposición mayor para ITUr en pacientes con antígenos sanguíneos de histocompatibilidad no secretores que en secretores debido a una susceptibilidad mayor de colonización por *E. coli* con fimbrias P (78).

2.4. Etiología.

La etiología de las ITUr es similar a las ITU esporádicas. *E. coli* es responsable del 68 al 77% de los episodios. En el estudio de las ITUr es primordial el urocultivo (particularmente si no se ha realizado con anterioridad), aún más cuando se presenta un nuevo episodio en las 2 semanas posteriores a haber terminado el tratamiento. Las pruebas de imagen y la cistoscopia tienen un valor limitado, en la mayoría de los casos no aportarán información adicional pero permiten descartar factores de riesgo que pueden predisponer a nuevos episodios. Existen condiciones clínicas en las que se debe realizar un estudio urológico: historia de cirugía del tracto urinario, anomalías anatómicas conocidas o sospecha de las mismas, pacientes inmunocomprometidos, litiasis, alteraciones del flujo urinario, volumen residual postmiccional elevado, neumatúria y/o fecaluria; microhematuria persistente o hematuria (92).

2.5. Patogenia.

En la patogenia de las ITUr se ha demostrado que, tras la invasión bacteriana del urotelio y su rápida replicación en el citosol de las células huésped, ocurre la formación de “comunidades bacterianas intracelulares” (IBC) de bacterias que quedan protegidas de la acción de los macrófagos y de la actuación de los antibióticos formando una especie de reservorio bacteriano. Este mecanismo fue discutido anteriormente en la patogenia de las ITU en general. También se ha demostrado que, en el caso de *E. coli*, puede permanecer acantonado en el intestino del paciente (42, 78). Estudios experimentales demuestran que estas IBC pueden permanecer inactivas durante años con ausencia de síntomas y urocultivos negativos. En momentos en que existe un cambio, como la reorganización de su estructura, puede reiniciarse la replicación bacteriana y la reaparición de síntomas (99).

Otro mecanismo en la contaminación periódica de bacterias provenientes del tracto gastrointestinal y la vagina.

La creación de *biofilms* también está muy relacionada con la patogenia de las ITUr. Los *biofilms* son estructuras tridimensionales con una matriz bacteriana heterogénea pero funcional con diferentes expresiones de antígenos en su superficie, diferentes tipos de resistencia bacteriana, de utilización de nutrientes y de factores de virulencia. Los *biofilms* permiten a la comunidad bacteriana una tolerancia mayor a la agresión por los mecanismos del huésped, antimicrobianos y respuesta inmune. En la creación de los *biofilms* participan las fimbrias, los antígenos bacterianos, etc. Los *biofilms* están más relacionados con la recaída que con la reinfección en la ITUr (78).

El diagnóstico de las ITUr debe contar con urocultivos positivos. Otras exploraciones como la cistoscopia o imágenes del tracto urinario superior no están indicadas de rutina pero deben considerarse en casos atípicos. La medición del residuo postmiccional es importante (9).

2.6. Tratamiento.

Se recomienda excluir causas anatómicas que puedan predisponer a ITUr en hombres y mujeres postmenopausicas. Existen 4 patrones de respuesta al tratamiento: curación, persistencia bacteriológica (persistencia del mismo microorganismo a las 48 horas de tratamiento), recaída y reinfección; las cuales pueden estar en relación con un tratamiento inadecuado (100).

La mayoría de las recurrencias pueden ser tratadas de la misma forma que las ITU esporádicas. La duración del tratamiento es variable pero 3 a 7 días se considera razonable, salvo que existan factores de riesgo que puedan predisponer a complicaciones (como diabetes). El consejo terapéutico en cuanto a la modificación de hábitos higiénico-dietéticos es primordial (92).

La resistencia a antibióticos de los uropatógenos es cada vez mayor, lo cual dificulta en muchos casos el tratamiento de las ITUr. Además de los antibióticos se deben considerar otras opciones terapéuticas (42).

La prevención de las ITUr incluye: cambio en los hábitos de comportamiento evitando factores de riesgo, medidas no farmacológicas (no antimicrobianos) y la profilaxis antimicrobiana. En el caso de altos residuos postmicionales se deben iniciar autocateterismos (9).

La primera consideración en las ITUr es el cambio en los hábitos o patrones de comportamiento en relación con la ingesta hídrica, el vaciado vesical de forma habitual y postcoital, adecuada limpieza de la zona anal tras evacuación, duchas vaginales y evitar prendas íntimas ajustadas (9).

2.7. Profilaxis.

2.7.1. Antimicrobianos.

La profilaxis antibiótica puede administrarse de diferentes formas. El antibiótico postcoital a bajas dosis 3 veces por semana, a diario (ajustándose a la actividad sexual de la paciente si se considera éste como factor de riesgo) o de forma continua por un período de tiempo. Para la prevención de la ITUr cuyo origen es postcoital debe indicarse profilaxis antimicrobiana cuando otras medidas (cambios de hábitos, recomendaciones generales, etc.) no hayan sido efectivas (9, 92, 100).

Habitualmente la profilaxis antibiótica se utiliza por períodos de entre 3 a 6 meses, pudiendo llegar hasta los 12 meses. La elección del antibiótico se realiza en base a la historia de resistencia bacteriana de la paciente, alergias, tolerancia, costes, etc.(92). En pacientes en los que se han completado los 6 meses de profilaxis y presentan nuevos episodios de ITU, ésta puede reiniciarse y mantenerse por períodos de hasta 2 a 3 años (94). La profilaxis postcoital ha demostrado ser efectiva y disminuye la utilización a diario de profilaxis antimicrobiana. Su uso dependerá del patrón de actividad sexual de la pareja (94).

La profilaxis antimicrobiana ha demostrado una reducción de los episodios de ITU hasta en un 95% en diferentes estudios y poblaciones. En una revisión de más de 19 publicaciones se demostró una reducción de episodios de ITU entre un cero y un 0,9 por persona y año comparado con un 0,8 a 3,6 por persona y año en el grupo placebo. El riesgo relativo de recurrencia comparado con placebo fue de 0,21 a favor de la profilaxis antimicrobiana (94).

La tabla 10 muestra algunos regímenes de profilaxis antimicrobiana continua para las mujeres con ITU recurrentes (46) y la tabla 11 la profilaxis antimicrobiana postcoital para las mujeres con ITU recurrentes (101).

Profilaxis	ITU esperadas por año
TMP-SMX* 40/200 mg diario	0–0,2
TMP-SMX 40/200 mg 3 veces/semana	0,1
Trimetoprim 100 mg diario	0–1,5**
Nitrofurantoina 50 mg diario	0–0,6
Nitrofurantoina 100 mg diario	0–0,7
Cefaclor 250 mg diario	0
Cefalexina 125 mg diario	0,1
Cefalexina 250 mg diario	0,2
Norfloxacino 200 mg diario	0
Ciprofloxacino 125 mg diario	0
Fosfomicina 3 g cada 10 días	0,14

Tabla 10: Profilaxis antimicrobiana continua para las mujeres con ITU recurrentes (101).

**Trimetoprim–sulfametoxazol. **Alta proporción de recurrencia por resistencia a trimetoprim.*

Profilaxis	ITU esperadas por año
TMP–SMX* 40/200 mg	0,30
TMP–SMX 80/400 mg	0
Nitrofurantoina 50 or 100 mg	0,10
Cefalexina 250 mg	0,03
Ciprofloxacino 125 mg	0
Norfloxacin 200 mg	0
Ofloxacin 100 mg	0,06

Tabla 11: Profilaxis antimicrobiana postcoital para las mujeres con ITU recurrentes (101).

**Trimetoprim–sulfametoxazol.*

Existe una nueva alerta del 22 de julio de 2016 de la La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para nitrofurantoína debido a los riesgos pulmonares, hepáticos, alérgicos y neurológicos; quedando restringida la duración del tratamiento a un máximo de 7 días. Se limita el uso de nitrofurantoína al tratamiento de la cistitis aguda, no estando indicado en varones ni en infecciones del tracto urinario de vías altas, bacteriemia o sepsis. Su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal o edad avanzada con un aclaramiento de creatinina inferior a 45 ml/min; pudiendo utilizarse entre 30 y 44 ml/min en casos de antecedentes o sospecha de infección por microorganismos multirresistentes con la vigilancia adecuada (102).

El autodiagnóstico y el autotratamiento con un régimen acortado de un antimicrobiano se debe considerar en la ITUr no complicada, en algunos pacientes (103). Este planteamiento tiene su base para aquellos pacientes en los que la ITUr es infrecuente o bien ocurre en ciertos períodos, en los que la profilaxis continua pudiese ser innecesaria. Varios estudios prospectivos han demostrado esta opción como segura y adecuada en este grupo de pacientes (100). Esta forma de tratamiento debe limitarse para aquellos pacientes en los que hayan sido documentados los episodios de infección previos y estén motivados y concienciados con esta forma terapéutica; comprendan adecuadamente las

instrucciones y tengan una adecuada comunicación con su médico. Deben tener precaución en caso de sintomatología compatible con pielonefritis o bien si los síntomas no desaparecen a las 48 horas de tratamiento (94).

2.7.2. Profilaxis inmunoactiva.

Las vacunas o inmunomoduladores bacterianos contienen bacterias inactivadas, lisadas o componentes celulares de la bacteria. Se produce una estimulación inespecífica del sistema inmune con una respuesta tanto celular como humoral. Estos preparados producen una estimulación de la fagocitosis, síntesis de inmunoglobulina (Ig)A secretora, interferón y citoquinas aumentando las defensas del huésped. Su uso conllevaría a una disminución del uso de antibióticos.

El desarrollo de vacunas ha aumentado en los últimos años. Muchas se encuentran todavía en fase de experimentación animal. Se han desarrollado vacunas con diferentes objetivos: (a) bloqueo de la interacción huésped-patógeno evitando la adherencia bacteriana, son vacunas dirigidas a diferentes moléculas de adhesinas pero no han demostrado efecto sobre los pili; (b) inactivación de toxinas (hemolisinas) y proteasas; (c) adquisición bacteriana de hierro: bloquean el receptor para la captación y transporte del mismo (26).

En 1909 se realizó la vacunación de una mujer embarazada con pielonefritis mediante *E.coli* aislado de su propio tracto urinario. Durante los años 20 la vacunación fue considerada inefectiva y resurgió en los años 50, realizándose inoculación en animales de bacterias atenuadas, inactivadas, conjugadas y de subunidades y toxoides. En 1957 Weyrauch y col. encontraron que *Escherichia coli* muerta por calor inyectada de forma intramuscular protegía frente a pielonefritis en conejos. La vía de administración mucosa o sistémica ha sido efectiva en modelos animales. En general, la inoculación de los antígenos son más seguros que la bacteria entera, como las bacterias Gram-negativas que podrían ocasionar endotoxemia. Sin embargo, los antígenos no originan respuestas inmunes robustas y deben administrarse con adyuvantes (sales de aluminio, lipopolisacáridos y liposomas), por lo que, la mayoría de las vacunas desarrolladas en humanos se han realizado con bacterias enteras. Aún actualmente no se conoce bien el mecanismo que produce la protección inmunitaria. La respuesta del sistema inmune innato podría predecir la inmunogenicidad de las vacunas. La primera web basada en la vacunología inversa, Vaxign, fue usada para predecir proteínas de membrana de *E.coli* uropatógeno y dianas potenciales de vacunas (104).

El uso de profilaxis inmunoactiva está avalado por las guías europeas desde hace años. En 1996 Lettgen demostró la eficacia de preparados de bacterias (*E. coli*) lisadas en comparación al tratamiento con nitrofurantoina. Estudios posteriores prospectivos, doble ciego y en comparación con placebo han demostrado una disminución de episodios de ITU hasta de un 35% (22).

OM-89 (Uro-Vaxom[®]) es un inmunoestimulante oral compuesto por un extracto de 18 serotipos diferentes de *E. coli*. Este producto está lo suficientemente bien documentado y ha demostrado ser más eficaz que el placebo en varios ensayos clínicos aleatorizados reduciendo a la mitad el número de ITU siendo los efectos secundarios similares a placebo (105). Por lo tanto, puede ser recomendado para la inmunoprofilaxis en mujeres con ITU recurrente sin complicaciones (106). Su eficacia en profilaxis antimicrobiana en otros grupos de pacientes no está establecida. OM-89 en ratones activa macrófagos, induce una respuesta inmune tipo Th1 determinada por el aumento de Inmunoglobulina (Ig) G2a en suero e interferón gamma (IFN- γ) en células esplénicas flotantes y aumenta los niveles de InterLeuquina-(IL)6 en la vejiga de ratones. También aumenta los niveles de IgG, IgA e IgM. Sin embargo, no se observaron diferencias en orina y fluido vaginal de IgG e IgA anti *E.coli* entre los pacientes tratados con OM-89 y los del grupo placebo, por lo que la eficacia podría no ser mediada por anticuerpos. Así mismo, se produce una tolerancia inducida por lipopolisacáridos con una reducción de la señalización inflamatoria. Ha sido recomendada por la Asociación Europea de Urología. Uromune[®] es una preparación de *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.vulgaris* y *E.faecalis*; y es efectiva durante 15 meses (104).

La vacuna vaginal Urovac[®] contiene 6 serotipos de *E. coli* así como bacterias muertas de *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumonie*, *Morganella morganii* y *Enterococcus faecalis*. Este producto administrado en óvulos vaginales, estimula la producción de Ig G e Ig A en el tracto urogenital. Los primeros estudios no demostraron mayor eficacia al comparar con placebo; sin embargo, la introducción de ciclos de refuerzo adicionales en el esquema inicial de vacunación demostró una discreta disminución del número de ITUr (105).

La administración de ciclos de refuerzo adicionales también ha demostrado eficacia en estudios fase II con otros productos como StroVac[®] y Solco-Urovac[®]. Para otros productos de inmunoterapia, como Urostim[®] y Urvakol[®], no hay estudios controlados disponibles (46).

2.7.3. Estrógenos locales.

Uno de los principales factores de riesgo para ITUr en mujeres postmenopáusicas es el déficit estrogénico que provoca atrofia de mucosa y elevación de pH. Está demostrado que la administración de estrógenos locales incrementa la colonización por lactobacilos que mantienen “controlada” la población de posibles uropatógenos. Su uso intravaginal disminuye de forma significativa los episodios de ITU pero está relacionado con irritación y discomfort; lo cual puede afectar a la adherencia del tratamiento. La administración de estrógenos orales no ha demostrado reducción en el número de episodios de ITU. Se debe tener en cuenta la irritación vaginal que se produce entre el 6 y el 20% de las pacientes con este tratamiento y que podría inducir cambios en el equilibrio del medio vaginal (9, 100, 105).

2.7.4. Probióticos.

Ciertos lactobacilos pueden interferir con la capacidad de adherencia, crecimiento y colonización por uropatógenos a través del bloqueo de sus receptores por la producción de una serie de productos como el peróxido de hidrógeno, ácido láctico y bacteriocinas. No todos los lactobacilos tienen esta propiedad, existen grandes diferencias entre ellos, para que el tratamiento sea eficaz deben cumplir con las propiedades descritas anteriormente (105, 107).

Estos productos se pueden utilizar 1 ó 2 veces por semana para la profilaxis. El uso diario del producto oral con cepas GR-1 y RC-14 puede restaurar los lactobacilos vaginales, competir con los patógenos urogenitales y prevenir la vaginosis bacteriana; condiciones que aumentan el riesgo de infección del tracto urinario. Cuando exista disponibilidad, se debe considerar el uso vaginal de probióticos que contengan *L. rhamnosus* GR-1 y *L. reuteri* RC-14 utilizados 1 ó 2 veces por semana para prevenir la ITU recurrente (108).

La accesibilidad a estos productos es limitada y no universal. Sólo se han investigado específicamente las cepas de *Lactobacillus* para su utilización en la profilaxis. Las cepas de *Lactobacillus acidophilus* y *Lactobacillus Crispatus* CTV05 no están disponibles actualmente para la profilaxis (46).

A pesar de las aparentes ventajas reportadas en la literatura, las guías actuales solo recomiendan la utilización de lactobacilos en investigación (9).

2.7.5. Protoantocianidinas.

Los arándanos han sido utilizados para la profilaxis de ITUr desde hace años. Su mecanismo de acción se basa en que las protoantocianidinas A producen la inhibición de la adherencia de *E. coli* a través de las fimbrias P. La reducción de los episodios de ITU es independiente de su ingesta en zumo o en tabletas (105).

El arándano que se utiliza es el americano, utilizado desde hace muchos años por los indios americanos para el tratamiento de las ITU. El zumo es muy ácido (pH menor de 2,5) aún con endulzantes. Se recomienda su consumo al menos 2 horas después de las comidas y su excreción urinaria es completa a las 12 horas. Además de la inhibición de la adherencia bacteriana *in vivo*, se ha sugerido que actúa a través de una reducción de la expresión de las fimbrias P en la superficie bacteriana. Los estudios *in vitro* demuestran su eficacia frente a otras bacterias (no solo *E. coli*) como: *Proteus spp*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis*, *S. aureus* y *K. pneumonie*. Un aspecto muy importante es que no sólo actúa sobre las bacterias en el tracto urinario, también se ha postulado su efecto sobre las bacterias del tracto gastrointestinal que potencialmente producirán ITU disminuyendo sus factores de virulencia (adherencia, fimbrias, etc.). Los estudios con arándanos se han realizado, además de en mujeres con ITU de repetición, en pacientes embarazadas, pediátricos y neurógenos (109)

El mayor reto en el uso de este producto ha sido determinar la dosis óptima para prevenir las ITU. Para la práctica clínica cotidiana se recomienda el consumo diario de productos de arándano, con un mínimo de 36 mg/día de protoantocianidina A (el compuesto activo); sin embargo, otros autores recomiendan hasta 72 mg/día para lograr protección antibacteriana. La mejor propuesta es utilizar aquellos compuestos que han demostrado actividad biológica clara en la orina (46, 105).

En una revisión Cochrane actualizada en 2013 se concluye que el beneficio de los arándanos en profilaxis es escaso, con una mejor adherencia al zumo que a las tabletas o cápsulas. El mayor beneficio se espera en la profilaxis de ITUr con una dosis mínima de 36 mg/día de protoantocianidina A. Se requieren un mayor número de investigaciones (110).

De acuerdo a las guías actuales, en las que se informan los resultados de un meta-análisis de 24 estudios con 4.473 pacientes, no se ha observado superioridad de estos productos para disminuir la incidencia de ITUr. Dado los resultados contradictorios en la literatura, no se pueden establecer recomendaciones acerca de su consumo (9).

2.7.6. D-manosa.

Los manósidos y pilicidas han sido desarrollados en los últimos años y su objetivo es bloquear la interacción entre huésped-patógeno inhibiendo las proteínas responsables de la adherencia bacteriana y la posterior formación de reservorio. Pueden actuar de forma sinérgica con los antibióticos.

La D-manosa en dosis diaria de 2 gr. demostró ser superior a placebo y al menos igual de efectiva que la nitrofurantoína en la prevención de las ITUr (111).

2.7.7. Instilaciones vesicales.

Las instilaciones endovesicales con condroitin-sulfato y ácido hialurónico han sido utilizadas para la reposición de la capa de glucosaminoglicanos (GAG) del urotelio en el tratamiento de la cistopatía intersticial desde finales de la década de 1990. Posteriormente su uso se ha extendido en el tratamiento de la cistopatía rádica y las ITUr. La capa de GAG funciona como una capa de moco sobre la superficie del urotelio que brinda protección evitando el contacto directo de la orina y los microorganismos con el urotelio lo que facilitaría la adhesión bacteriana y la infección (112).

En un estudio de 57 pacientes con ITUr, la combinación de condroitin sulfato y ácido hialurónico comparado con placebo ha demostrado una disminución de las recurrencias en 1 año con un aumento del tiempo entre recurrencias y mejoría en cuestionarios de calidad de vida (113). Cicione y cols. han publicado recientemente un estudio multicéntrico con la administración de instilaciones de condroitin sulfato y ácido hialurónico en una cohorte de 157 pacientes en la que se demuestra una reducción de episodios de ITU de 4,13 a 0,44 al año con un aumento de tiempo entre las infecciones de 94,8 a 178,4 días (114).

Existen varios productos utilizados para las instilaciones vesicales con múltiples estudios publicados, pero su comparación es difícil por diferencias en el tipo de sustancia, las concentraciones de las mismas, las dosis y distintos esquemas de administración, entre otros (112). Este es un motivo por el que, de acuerdo a las guías actuales, no se pueden establecer recomendaciones en cuanto a su uso para la prevención de las ITUr (9).

2.7.8. Otros productos.

La utilización de vitamina C (ácido ascórbico) ha demostrado resultados contradictorios en diferentes estudios. En un estudio en pacientes lesionados medulares no demostró una disminución del pH urinario a niveles adecuados con dosis de 500 mg 4

veces/día. Otros estudios establecen que se lograría una disminución de pH con dosis entre 1 y 4 gr. Con la evidencia actual, diferentes autores consideran que no puede ser recomendado su uso para la prevención de las ITUr (100).

Las sales de Metenamina, a través de la formación de formaldehído han sido estudiadas para la prevención de las ITUr. El mecanismo exacto de funcionamiento se desconoce. Requieren un pH urinario menor de 5,5 para su metabolización. Puede considerarse su uso durante 1 semana para la prevención de ITUr en pacientes sin anomalías del tracto urinario (100).

Angocin[®] es un producto de herboristería que contiene raíz de rábano picante (*Armoracia rusticanae*) y Capuchina (*Tropaeolimarjoris*) que producen isotiocianatos, los cuales han demostrado cierto efecto en la reducción de los episodios de ITU.

La acupuntura también ha demostrado cierta eficacia en este sentido. Los estudios de estos tipos de profilaxis son escasos, y se requiere una mayor evidencia para su utilización dentro de protocolos estandarizados(105).

3. TRASPLANTE RENAL

3.1. Historia del trasplante renal

3.1.1. Historia del trasplante renal en el mundo

El trasplante de un órgano comprende dos actos quirúrgicos: la extracción del órgano del donante y su implantación en el receptor. Si bien el advenimiento de la cirugía visceral a finales del siglo XIX, gracias a la antisepsia y asepsia, permitía la extirpación de un órgano, su implantación no era razonable ya que necesita la conexión de sus vasos a los del huésped para garantizar su vascularización. Diversos cirujanos durante la última década de siglo XIX lo intentaron: Potemsky (1886), Murphy (1896) y Payr (1900). Estos autores demostraron, con diversos procedimientos de sutura, la posibilidad de conexión de los vasos mediante anastomosis permeables. La escuela francesa de Lyon, la École Lyonnaise dirigida por Mathieu Jaboulay (1860-1913) y Alexis Carrel (1875-1944), resultó ser fundamental en cuanto a la aportación al conocimiento de la sutura vascular (115), (116) y (117).

En 1898 Jaboulay incorporó las anastomosis vasculares, por sutura con eversión (mucosa con mucosa), tras el primer éxito obtenido en la sutura de la arteria carótida de un asno con larga supervivencia.

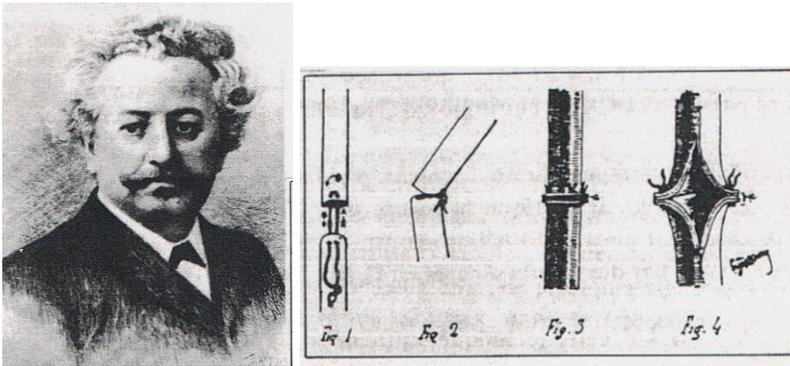


Figura 4. Mathieu Jaboulay y su “sutura circular con eversión” (118).

Con intención de aplicarlo al trasplante de órganos, Carrel utilizó la sutura término-terminal con triangulación (sutura extremo con extremo con hilos de apoyo por triangulación).

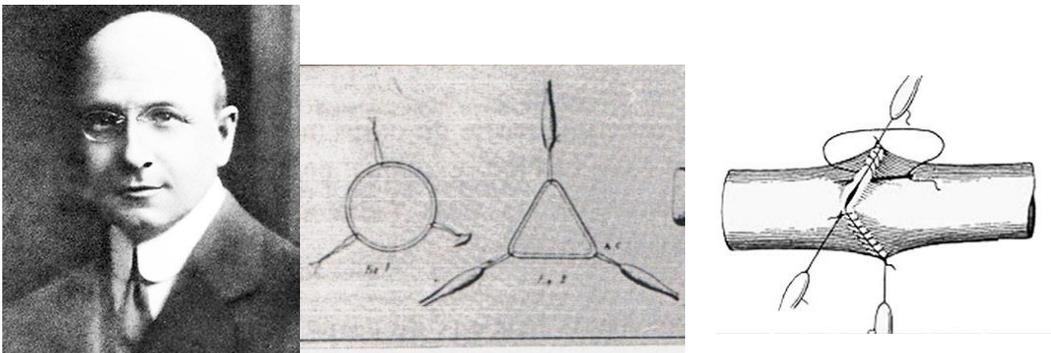


Figura 5. La triangulación vascular de Carrel para anastomosis termino-terminal (116).

Esta última técnica será la base del desarrollo de múltiples programas experimentales de trasplante de órganos con animales. Carrel enunciará los dos factores esenciales para el éxito de estas anastomosis: la minuciosidad del acto quirúrgico y la cobertura del riesgo infeccioso por medio de una asepsia rigurosa.

Los animales domésticos de compañía, como el perro y el gato, aunque también la cabra, el cerdo y el conejo; pagarán un pesado tributo a este programa experimental.

A pesar de experimentar con casi todo tipo de vísceras, el riñón será seleccionado como modelo y banco de pruebas del trasplante, justificado por varias razones: su dualidad permitía extraer un riñón sin comprometer la vida del donante, el calibre de los vasos con

el pedículo aislado facilitaba la anastomosis y la vía excretora (el uréter) permitía apreciar la función del riñón por medio de la emisión y del análisis de orina.

En cuanto al emplazamiento elegido para la implantación del riñón, inicialmente se escogen los vasos superficiales de acceso fácil, como son la arteria y vena femoral en la raíz del muslo; y posteriormente al eje carotídeo en el cuello con el fin de evitar la agresión instintiva del animal.

Los primeros trasplantes en el animal tuvieron lugar en el año 1902. El cirujano Emerich Ullman de la Sociedad Médica de Viena comunica el primer caso de injerto renal realizado en el cuello de un perro con el uréter conectado a la piel. Mientras tanto, Alexis Carrel publicó en *Lyon Chirurgical*, el caso de un alotrasplante renal en un perro mediante anastomosis vascular directa, perfeccionando la técnica de anastomosis de triangulación vascular con sutura continua. Posteriormente, Carrel dejó Francia para continuar sus investigaciones en Chicago y Estados Unidos, en colaboración con C. C. Guthrie en un laboratorio de fisiología. Entre las contribuciones más significativas, aparecen la posibilidad de reemplazar un segmento de arteria por un segmento de vena, la posibilidad de conservar las arterias por medio del frío (*cold storage*), el recurso del lavado del riñón por perfusión con el suero de Locke antes de su reimplantación (aún en uso hoy en día), el estudio histológico (lesiones arteriales e infiltración del parénquima por células redondas) y la valoración de la función del injerto (116).

En esta época se enunciaba una frase prometedora: “Surgical curiosity nowadays, organ transplantation may have some practical interest some day” (119).

Los primeros trasplantes renales en el hombre de riñones procedentes del animal tuvieron lugar en 1906, en manos de Mathieu Jaboulay. El riñón de un cerdo sacrificado tres horas antes fue colocado en el codo izquierdo de una mujer afectada de síndrome nefrótico (en la arteria humeral y la vena cefálica). Al tercer día, tras la ausencia de funcionamiento del riñón, éste fue extraído objetivándose una trombosis vascular atribuida a problemas técnicos (119).

En 1912 Georg Schöne trabajando en el laboratorio de Ehrlich observó que los homoinjertos siempre fallaban. Hacia el final de la década de 1920, científicos del Instituto Rockefeller establecieron otros principios que afectarían a la inmunología del trasplante, incluido el papel central de los linfocitos. En 1914 James B. Murphy mostró

que la resistencia a los homoinjertos tumorales dependía del sistema linfoide. Buscó extender la supervivencia del injerto al eliminar los linfocitos con irradiación, esplenectomía o benzol (el primer agente inmunosupresor químico); y señaló que estos métodos disminuían la infiltración linfocítica que observó en los homoinjertos fallidos. Estos hallazgos fueron ignorados por la mayoría y finalmente en gran parte olvidados (120). En 1923, Williamson de la Clínica Mayo de Rochester, muy influenciado por los trabajos de Carrel, estudió la evolución de los autotrasplantes y el rechazo de los homotrasplantes. Mostró interés en la búsqueda de la compatibilidad por medio de grupos sanguíneos. Los factores responsables del rechazo continuaban siendo “un principio biológico fundamental innominado”.

En Rusia, el cirujano ucraniano Yu Yu Voronoy, definió el rechazo y; específicamente, el rechazo hiperagudo mediado por anticuerpos con depósitos de complemento. Después de una larga fase de experimentación animal con riñón y testículo, en 1933, Voronoy realiza el primer homotrasplante renal en el hombre a partir de un riñón de cadáver humano. Voronoy trasplantó un riñón del grupo sanguíneo B a una paciente del grupo 0 con fracaso renal agudo debido a intoxicación por mercurio, siendo consciente de la incompatibilidad de grupo. La enferma falleció 48 horas después.

El aviador Charles Lindbergh propuso a Carrel una operación cardíaca de un pariente, la cual requeriría un oxigenador de bomba. Lindbergh ofreció construir tal dispositivo el cual no se usó para cirugía de corazón sino para la perfusión de órganos y tejidos, permitiendo la preservación de órganos hasta 3 semanas. La bomba se exhibió en la Feria Mundial de Nueva York de 1939. En la década de 1930 Leo Loeb, en la Universidad de Washington en St. Louis, determinó que la fuerza y el momento del rechazo de homoinjertos cutáneos en ratas se regía por el grado de disparidad genética del donante y el receptor; apuntando que el linfocito estaba involucrado (120).

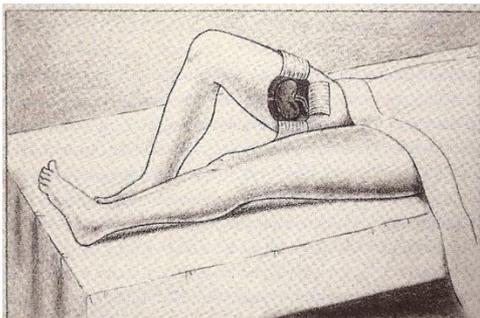


Figura 6. Trasplante renal en el hombre (121), (122).

En 1947, en el Hospital Peter Bent Brigham de Boston, el equipo formado por los cirujanos David Hume, Ernest Landsteiner y Charles Hufnagel; a pesar de la negativa de la dirección del hospital, trasplantaron de manera clandestina un riñón de donante cadáver sobre los vasos humerales en el brazo de una joven anúrica. A pesar de que el injerto produjera orina durante menos de 48 horas, fue suficiente para que la joven reanudara diuresis espontánea tras recuperarse del shock séptico que le había causado la anuria.

De manera simultánea, Voronoy comunicó en 1949 una experiencia similar trasplantando un riñón de cadáver con 24 horas de isquemia fría y anastomosis a los vasos femorales en una chica con insuficiencia renal, funcionando durante cuatro días y consiguiendo recuperar la función renal de la paciente.

En 1950 el urólogo de Chicago Richard Lawler realizó un trasplante de riñón humano en un paciente cuya función renal estaba alterada pero no terminal, afirmando que el homoinjerto era exitoso. Sin embargo no se pudo objetivar el beneficio (120).

En Francia, René Kuss puso a punto en 1951 la técnica del trasplante renal actual: (123) el riñón era situado en la fosa iliaca por vía retroperitoneal con anastomosis a los vasos iliacos y reconstrucción urinaria por anastomosis ureterovesical. Este autor describió la técnica en un paciente en el que, a pesar de una discreta producción de orina, se produjo el fallecimiento 16 días postrasplante.

El mismo año, varios cirujanos de Boston, entre los que se encontraban David M. Hume, John Merrill y Joseph Murray (futuros Premios Nobel por sus aportaciones al mundo del trasplante); realizaron doce trasplantes con colocación en el muslo de donantes cadáver sin éxito.

A finales de 1952, en el Hospital Necker de París tuvo lugar el primer trasplante renal de donante vivo, entre un varón de 16 años que había sufrido un accidente laboral y su madre. El riñón funcionó inmediatamente y se mantuvo durante tres semanas, pero a los 22 días se produjo un episodio de rechazo y pocos días después el receptor falleció.



Figura 7. Madame Renard y su hijo Marius, a quien donó un riñón. Implantación pelviana del riñón con restablecimiento de la vía urinaria (118).

Dempster pudo haber sido el primero en usar la radiación en receptores de trasplantes de órganos y trató a los receptores de homoinjerto de perro con cortisona, descubierta por Rupert Billingham, para prolongar la supervivencia de los homoinjertos de piel en roedores. El zoólogo Peter Medawar junto con Gibson trabajando en la Unidad de Quemados de la *Royal Infirmary* de Glasgow reconfirmaron que los homoinjertos siempre fallaban. Al igual que los investigadores anteriores (Schöne 1912, Holman 1921) se dieron cuenta de que esto identificaba el rechazo como un evento inmunológico. En 1945 Ray Owen de la Universidad de Wisconsin descubrió que, en una especie de ganado, los mellizos solían tener una mezcla de dos tipos de glóbulos rojos y concluyó que no solo las hormonas sino también los elementos celulares de la sangre debían ser intercambiados en el útero. Se dio cuenta de que la persistencia del quimerismo de los glóbulos rojos en la vida adulta debe depender de la transferencia intrauterina no solo de los glóbulos rojos de vida corta, sino también de las células madre que los perpetuarían. Billingham y Medawar, a raíz de estos hallazgos, se dieron cuenta de que las células madre intercambiadas en el útero serían no solo las de los glóbulos rojos sino también las de los leucocitos y que probablemente fueran responsables de la aceptación del injerto de piel. Medawar recibió el Premio Nobel en 1960 con Burnet por su trabajo en los injertos de tejidos con base en los trasplantes de órganos y su descubrimiento de la tolerancia inmunológica adquirida. Por otro lado, Billingham y Brent hicieron otra observación: las células inmunocompetentes en los inóculos neonatales migraban y atacaban los tejidos linfoides de sus nuevos huéspedes, es decir, enfermedad de injerto contra huésped (GVHD). En 1957, Morton Simonsen había descubierto y publicado independientemente

su evidencia de GVHD en pollos que había inyectado células linfoides alogénicas de embriones (120).

Los conocimientos adquiridos a lo largo de los años 1940 y 1950 facilitaron un mejor entendimiento de los mecanismos de la inmunidad humoral y celular, confirmándose la necesidad de controlar la inmunidad si se quería extender el trasplante entre individuos no idénticos.

El triunfo llegó en forma de trasplante renal de donante vivo entre gemelos univitelinos en Boston. El cirujano plástico Joseph Murray había trabajado con injertos de piel de quemados en la Segunda Guerra Mundial y estaba convencido de que el rechazo se podía evitar en los casos de gran similitud genética entre donante y receptor. Colaborando con el equipo de Hume trasplantaron a un gemelo univitelino colocando el riñón de su hermano. La supervivencia del paciente fue de siete años con buena calidad de vida, falleciendo de un infarto agudo de miocardio (119), (117).

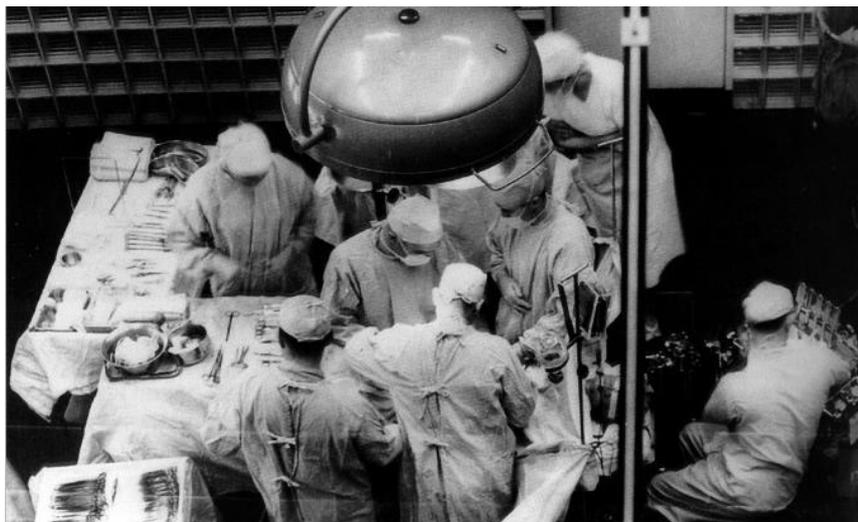


Figura 8. Imagen de Joseph Murray y su equipo realizando el primer trasplante de riñón exitoso en 1954 utilizando como donante al gemelo idéntico del receptor (120).

Aunque el emparejamiento de tejidos fue sugerido por Alexis Carrel y estudiada en animales por George Snell y Peter Gorer; no se convirtió en una realidad para los trasplantes humanos hasta 1958, cuando Jean Dausset descubrió el primer antígeno leucocitario humano (HLA) (Premio Nobel en 1980) (124).

En 1958, el equipo de Murray usó la estrategia Main-Prehn en dos receptores de riñón humano que acondicionaron con radiación corporal total letal (TBI) y médula ósea de

donante. Otros diez pacientes fueron tratados con TBI subletal sin médula ósea. Desafortunadamente, 11 de los 12 pacientes irradiados murieron en un mes. El superviviente (que no recibió médula ósea) mantuvo una función adecuada del riñón de su hermano gemelo fraternal durante 20 años. Cinco meses después, en París, Jean Hamburger y sus colaboradores utilizando el mismo tratamiento de irradiación realizaron con éxito otro trasplante de mellizos, que funcionó hasta la muerte del paciente por causas no relacionadas 26 años después. Esta experiencia francesa fue la principal (y tal vez la única) justificación para continuar el trasplante de riñón en humanos. Debido a que los inóculos de médula ósea no se usaron en estos pacientes, se asumió que el quimerismo no era necesario para el éxito. Aunque Hamburger y Küss utilizaron esteroides suprarrenales corticales como complemento de TBI y administrado secundariamente 6-mercaptopurina (6-MP) a uno de sus pacientes irradiados, todavía no había una investigación sistemática de la inmunosupresión basada en fármacos como un sustituto de la radiación. En 1960, con la ayuda de Medawar, Calne obtuvo una beca de investigación con Joseph Murray y comenzó a trabajar con 6-MP y su derivada azatioprina, que obtuvo de Gertrude Elion y George Hitchings (galardonados posteriormente con el Premio Nobel por el desarrollo de estos agentes inmunosupresores) (120).

En 1963 tuvo lugar el Primer Congreso de Trasplante en Washington con el objetivo de poner en común las experiencias de trece centros trasplantadores de Francia, Gran Bretaña y EEUU que hasta entonces habían realizado 244 trasplantes renales (121). Starzl (Denver, Estados Unidos) presentó un nuevo protocolo inmunosupresor que permitió una supervivencia del injerto renal de 1 año en perros mediante la combinación de prednisona y azatioprina. Inicialmente Starzl usó la hipotermia corporal total para proteger los órganos de los donantes, pero en 1960 cambió a una solución fría en la vena porta para proteger los hígados de los donantes. En 1963, la infusión previa al trasplante de solución fría en la arteria renal de los riñones de los donantes se convirtió en estándar (Collins 1969). Paul Terasaki en 1964 desarrolló un método de prueba cruzada mezclando el suero del receptor y los linfocitos del donante en EEUU (120) (119).

Respecto a la técnica del implante ureteral, Politano y Leadbetter en 1958 publicaron los resultados del reimplante ureteral mediante su técnica intravesical. Aportaciones a la técnica de reimplante extravesical fueron realizadas por Gregoir y Van Ryemorter en 1964 en Europa; y Lich y colaboradores en 1961 en EEUU (125), (126).

Entre los años 1962 y 1983 el único tratamiento inmunosupresor disponible era la combinación de corticoides y azarioprina. En 1983 se incorporó la ciclosporina al armamento terapéutico con un aumento significativo de la supervivencia del injerto.

Después de 1987 Folkert Belzer introdujo la solución de la Universidad de Wisconsin, la cual se infundía en los vasos sanguíneos de los órganos de los donantes permitiendo la conservación de éstos de 2 a 3 días (120). A partir del año 1995 se introdujeron nuevos inmunosupresores como micofenolato mofetil y tacrolimus, a partir del 2002 sirolimus y posteriormente everolimus y micofenolato sódico con recubrimiento entérico. Muy recientemente se aprobó belatacept (127).

3.1.2. Historia del trasplante renal en España

En España, a mediados del siglo XX, los pacientes con insuficiencia renal severa no disponían de ninguna solución médica, ya que la diálisis y el riñón artificial no se encontraban dentro del arsenal terapéutico. En Barcelona (en el Hospital de la Cruz Roja) en 1957, Rotellar realizó la primera hemodiálisis extracorpórea utilizando un modelo de riñón artificial diseñado por Kolff en Holanda. Con ello serían seis los países provistos de instrumentación para la hemodiálisis (Holanda, Inglaterra, Suecia, París, Génova y España) llevada a cabo por los urólogos, ya que no existía la especialidad de Nefrología en aquella época (121), (123).

Los primeros estudios que se conocen respecto a la investigación de los procesos inmunológicos involucrados en el rechazo tuvieron lugar en la Clínica de la Concepción de Madrid en 1958. El Profesor Jiménez Díaz y el Doctor Parraga Lázaro presentaron su experiencia con el uso de la 6-Mercaptopurina y otros inmunosupresores en 250 alotrasplantes de riñón en animales. El Doctor Piñeiro realizó prácticas de autotrasplante en perros en el Instituto Cajal bajo la dirección de los doctores Alfonso de la Peña y Fernando Castro. Así mismo, llevó a cabo trabajos anatómicos de disección en el cadáver con la finalidad de familiarizarse con la vía de abordaje y de conocer los pedículos vasculares renales y los vasos iliacos.

El 24 de mayo de 1960 en el Hospital Provincial de Madrid se ejecutó el primer trasplante renal de España. Se trataba de un paciente monorreno con tuberculosis renal de evolución progresiva e irreversible que tenía un hermano gemelo homocigótico. El caso fue presentado posteriormente en la Reunión Anual de la Asociación Española de Urología (AEU) y publicado en la Revista Clínica Española en 1961.

El segundo implante renal en España ocurrió en el año 1961, en la clínica madrileña Nuestra Señora de la Paloma, por el Doctor Carlos Younger de la Peña. Fue una donación renal de un padre a su hijo, monorroño congénito y con insuficiencia renal avanzada. Se realizó previamente al trasplante una radiación completa hasta conseguir aplasia medular confirmada mediante la punción esternal, con el fin de conseguir la inmadurez inmunológica por abolición de la población linfocitaria. La intervención no presentó complicaciones y el injerto funcionó durante los dos primeros días. Sin embargo, el enfermo presentó una hemorragia generalizada que condujo al fallecimiento a la semana de la cirugía. En la necropsia el riñón implantado no presentaba anomalías. Este caso también fue presentado en la Reunión Nacional de la AEU en 1961.

En 1964, en la cátedra de Urología del Hospital Clínico de la Universidad de Barcelona, se crea la Unidad Experimental de Trasplante Renal, formada entre otros por los nefrólogos Caralps Riera y Alsina (experimentados en París con el Profesor Hamburger y el Doctor René Kuss); y el cirujano José María Gil-Vernet, quien perfiló la técnica de colocación ortotópica del órgano. En enero de 1965 realizó su primer implante renal y en julio del mismo año llevó a cabo el segundo. En el segundo trasplante se utilizó un injerto renal de un varón de 24 años fallecido a causa de un traumatismo craneoencefálico por accidente de moto; y fue donado a una mujer de 35 años con insuficiencia renal crónica en fase avanzada debida a nefroangiosclerosis. La receptora evolucionó favorablemente con larga supervivencia tanto de la paciente como del injerto.

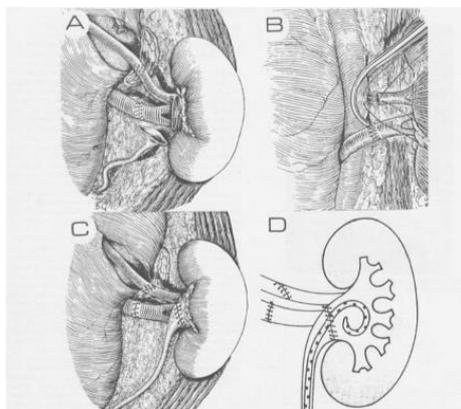


Figura 9. A: Anastomosis renopélvica y renorenal. B: Anastomosis arterial renoaortica termino-terminal. C: Anastomosis pielopielica. D: Stent doble J (128).

Otro equipo que presentó resultados favorables fue el de la Clínica de la Concepción de Madrid. Antes de comenzar con los implantes en humanos, realizaron 250 casos de experimentación en animales. El primer intento de trasplantar un riñón de cadáver por el Doctor Parra en 1964 no obtuvo buen resultado. El Doctor Carlos Alférez Villalobos amplió su formación en Estados Unidos. En octubre de 1965, junto con el Doctor García de la Peña, Vela Navarrete y el nefrólogo Luis Hernando Avedaño; lleva a cabo un implante renal a una mujer de 21 años diagnosticada de pielonefritis crónica. En este caso, se realizó una nefrectomía bilateral y esplenectomía previas. El Doctor Alférez realizó una anastomosis termino-terminal de la vena renal a la vena ilíaca, anastomosis de la arteria renal a la hipogástrica y reimplante uretero-vesical mediante su técnica personal antirreflujo. Tras iniciar diuresis, la paciente falleció en el segundo día por una parada cardiorrespiratoria (caso presentado en el VIII Congreso Luso-Español de Urología celebrado en Oporto en junio de 1969). No obstante, el éxito del Doctor Alférez llegó en 1966 cuando efectuó su segundo trasplante a un varón de 24 años (con la misma técnica), sin complicaciones y con una supervivencia prolongada del injerto (caso publicado en 1967 en los Archivos Españoles de Urología).

En esta época, Barcelona y Madrid eran centros pioneros en la investigación y la experimentación de implantes; sin mantener relación alguna con la medicina oficial, ya que no era una técnica reconocida y la legislación no se encontraba actualizada (la legislación española se regía por la ley de 18 de diciembre de 1950, limitando varios aspectos del trasplante). La iniciación del trasplante de órganos en España fue duramente criticada por parte de las instituciones. El problema fundamental residía en la utilización de órganos de cadáver y el diagnóstico del momento en el que se consideraba fallecido al paciente. En 1968 se estableció por el Comité de *Harvard Medical School* el concepto de muerte cerebral, aceptado internacionalmente, haciendo acallar las críticas y consolidándose así el trasplante de órganos. Tras estos primeros éxitos y junto con la introducción de los criterios de histocompatibilidad, el tratamiento con suero antilinfocitario, la mejora de la técnica de extracción y la perfusión de los riñones con líquidos específicos de conservación; se prosigue de manera satisfactoria con la labor trasplantadora. En el Hospital Clínico de Barcelona, entre 1965 y 1970, se efectuaron 45 implantes (7 de donante vivo, 34 de cadáver y 4 libres) con una tasa de mortalidad del 33% en los tres primeros meses postrasplante. En la clínica de La Concepción de Madrid desde 1965 a 1969 se llevaron a cabo 20 trasplantes con una tasa de supervivencia mayor

al 50%. Durante la década de los años setenta, la actividad trasplantadora en los hospitales continúa. Paralelamente, hacia la mitad de la década, la red hospitalaria de la Seguridad Social se expande y cubre las principales poblaciones del país; dando comienzo a la creación de servicios de Nefrología con la práctica de la hemodiálisis. El incremento de pacientes con insuficiencia renal crónica contribuyó a la formación de equipos quirúrgicos de trasplante renal dentro de los servicios de Urología de los principales hospitales españoles (128).

----- Incorporación de Hospitales. Década de 1970		----- Incorporación de Hospitales. Década de 1980	
1976 (sep.)	H. 12 de Octubre, Madrid	1980 (enero)	Fundación Puigvert, Barcelona
1976 (sep.)	H. Gregorio Marañón, Madrid	1980 (enero)	H. La Fe (adultos), Valencia
1976 (nov.)	H. Ramón y Cajal, Madrid	1980 (marzo)	H. Bellvitge, Barcelona
1976 (nov.)	Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona	1981	H. Juan Canalejo, La Coruña
1976	H. del Valle Hebrón, Barcelona	1882	H. General de Galicia, Santiago de Compostela
1978 (abril)	H. Virgen del Rocío, Sevilla	1982	H. Puerta del Mar, Cádiz
1978	H. Infantil La Fe, Valencia	1984(julio)	H. Virgen de la Arrixaca, Murcia
1979 (enero)	H. Reina Sofía, Córdoba	1985	H. Gérman Trias y Pujol, Badalona
1979 (enero)	H. Carlos Haya, Málaga	1986 (junio)	H. Miguel Servet, Zaragoza
1979 (abril)	H. Clínico de Granada	1987	H. Infantil La Paz
1979	H. de Cruces, Baracaldo, Vizcaya	1988 (junio)	H. General de Alicante
		1988 (oct.)	H. General de Asturias, Oviedo
			H. Son Dureta, Palma de Mallorca
			H. Infanta Cristina, Badajoz
			Complejo Hospitalario de Salamanca

Tabla 12. Hospitales incorporados al trasplante renal en las décadas de 1970 y 1980 (128).

3.2. Legislación

3.2.1. Legislación en España

La donación y los trasplantes renales en España durante los años sesenta y setenta carecieron de regulación legal. Esto impedía un desarrollo integrado de la técnica. Por ejemplo, la donación estaba ligada a unos protocolos científicos que podían ser aceptados o no por los jueces. El interés de los profesionales y enfermos renales favoreció la promulgación de la Ley 30/1979 y el Real Decreto 426/1980 que desarrollaba la ley de trasplantes.

Dicha ley, que aunque renovada conserva todavía el núcleo de su espíritu hoy vigente, contempla como puntos fundamentales:

- 1.-El establecimiento de la llamada muerte encefálica como equivalente científico legal y ético de la muerte 'clásica' del individuo.

- 2.-El respeto a la voluntad del fallecido en cuanto a donar o no sus órganos.
- 3.-La necesidad de que el diagnóstico de muerte se haga por un equipo de médicos independiente del de trasplante.
- 4.-El carácter altruista de la donación y la no comercialización de los órganos.
- 5.-La garantía de anonimato del donante.
- 6.-La aplicación de criterios médicos para la distribución de los órganos disponibles entre los enfermos en espera de los mismos.

Al cumplirse los 25 años de la Ley de Trasplantes en España se llevaban realizados más de 53.708 trasplantes de órganos. En este mismo periodo recibieron en nuestro país un trasplante de tejidos o células alrededor de 200.000 personas. La máxima supervivencia tras un trasplante renal funcional lograda en el mundo ha sido de 41 años.

La legislación básica que regula actualmente el trasplante en España se compone de los siguientes artículos (<http://www.ont.es/infesp/Paginas/LegislacionBasica.aspx>):

1. REAL DECRETO 485/ 2017, POR EL QUE SE DESARROLLA LA ESTRUCTURA ORGÁNICA BÁSICA DEL MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD.
2. REAL DECRETO 318/ 2016, POR EL QUE SE REGULA EL PROCEDIMIENTO DE AUTORIZACIÓN PARA LA REALIZACIÓN DE ACTIVIDADES DE PROMOCIÓN Y PUBLICIDAD DE LA DONACIÓN DE CÉLULAS Y TEJIDOS HUMANOS.
3. RD LEY 9/2014 POR EL QUE SE ESTABLECEN LAS NORMAS DE CALIDAD Y SEGURIDAD PARA LA DONACIÓN, LA OBTENCIÓN, LA EVALUACIÓN, EL PROCESAMIENTO, LA PRESERVACIÓN, EL ALMACENAMIENTO Y LA DISTRIBUCIÓN DE CÉLULAS Y TEJIDOS HUMANOS.
4. ORDEN SSI/2396/2014, POR LA QUE SE ESTABLECEN LAS BASES DEL PROGRAMA MARCO DE CALIDAD Y SEGURIDAD PARA LA OBTENCIÓN Y TRASPLANTE DE ÓRGANOS HUMANOS Y SE ESTABLECEN LOS PROCEDIMIENTOS DE INFORMACIÓN PARA SU INTERCAMBIO CON OTROS PAÍSES.
5. REAL DECRETO 1723/ 2012, POR EL QUE SE REGULAN LAS ACTIVIDADES DE OBTENCION, UTILIZACION CLINICA Y COORDINACION TERRITORIAL

DE LOS ORGANOS HUMANOS DESTINADOS AL TRASPLANTE Y SE ESTABLECEN REQUISITOS DE CALIDAD Y SEGURIDAD.

6. RD 1825/2009 POR EL QUE SE APRUEBA EL ESTATUTO DE LA ORGANIZACION NACIONAL DE TRASPLANTES.

7. LEY 30/1979, SOBRE EXTRACCION Y TRASPLANTE DE ORGANOS.

En el Real Decreto 2070/1999 se regulan las actividades de obtención y utilización clínica de órganos humanos y la coordinación territorial en materia de donación y trasplante de órganos y tejidos. Posteriormente, en el Real Decreto 1723/2012 se incluyen los protocolos de diagnóstico y certificación de la muerte para la extracción de órganos para trasplante de donantes fallecidos.

Tras la creación de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT), España ha pasado de tener 14 donantes por millón de población (pmp) a 34,6 donantes pmp. De esta forma, España presenta con diferencia las tasas más elevadas de donación de Europa y del mundo. El motivo radica en el internacionalmente denominado Modelo Español (“Spanish Model”), un conjunto de medidas adoptadas para mejorar la donación de órganos. Dicho modelo, ampliamente descrito en la literatura científica, ha sido recomendado por la Organización Mundial de la Salud y se está aplicando en diferentes lugares del mundo.

Los puntos básicos que definen el modelo español son (129):

1. **Tres niveles de coordinación.** La organización de la coordinación se estructura a tres niveles: nacional, autonómico y hospitalario.
2. **Consejo Interterritorial como organismo coordinador y de toma de decisiones.** La coordinación nacional y autonómica deben constituir una interfaz entre los niveles puramente administrativos y los profesionales. Todas las decisiones técnicas se toman por consenso en una Comisión formada por los responsables de la coordinación nacional y de cada una de las autonomías (Consejo Interterritorial).
3. **Coordinador sólo a tiempo parcial.** El coordinador hospitalario suele ser un médico con ocupación en esta tarea sólo a tiempo parcial.

4. **Dependencia jerárquica.** El coordinador hospitalario debe ejercer su labor dentro del mismo hospital y depender jerárquicamente de la dirección del mismo (no del equipo de trasplante).
5. **Coordinación funcional.** El coordinador debe estar vinculado funcionalmente a la coordinación autonómica y nacional.
6. **Coordinadores intensivistas.** Es conveniente que los coordinadores sean intensivistas, por sus mayores posibilidades de implicación activa en la donación de órganos.
7. **Programa de calidad.** Los coordinadores de trasplantes deben llevar a cabo un programa de calidad en la donación de órganos y una auditoría continua de muerte encefálica en las unidades de vigilancia intensiva.
8. **La ONT como Agencia de Servicios.** La oficina central de la Organización Nacional de Trasplantes se constituye como una Agencia de Servicios proporcionando apoyo a todo el sistema. Esto implica la distribución de órganos, la organización de los transportes, el manejo de las listas de espera, las estadísticas, la información general y especializada; y, en general, cualquier acción que pueda contribuir a mejorar el proceso de donación y trasplante. Es muy importante el apoyo que prestan esta oficina central y algunas autonómicas, sobre todo a los pequeños hospitales en los que no es posible llevar a cabo la totalidad del proceso sin su ayuda.
9. **Gran esfuerzo en formación continuada.** Tanto de los coordinadores como de gran parte del personal sanitario. Es fundamental una formación continuada verdaderamente mantenida en el tiempo mediante cursos generales y específicos sobre cada uno de los pasos del proceso: detección de donantes, aspectos legales, entrevista familiar, aspectos organizativos, gestión y comunicación.
10. **Reembolso hospitalario.** Sería impensable la actividad trasplantadora si no es a través del reembolso por parte de las administraciones correspondientes que deben financiar de esta forma las actividades de obtención y trasplante de órganos.

11. **Medios de comunicación.** Prestar mucha dedicación a los medios de comunicación, comprendiendo los tiempos en que se maneja la información y la forma más útil de atenderlos. Es vital, para lograr una adecuada difusión que permita mejorar el conocimiento de la población sobre la donación y el trasplante; realizar reuniones periódicas con informadores, cursos de formación en comunicación para coordinadores, así como un rápido manejo de la publicidad adversa y las situaciones de crisis. Esto ha contribuido a lo largo de estos años a conseguir un clima positivo para la donación de órganos.
12. **Legislación adecuada.** Es una condición sine qua non disponer de una legislación adecuada, con una clara definición de la muerte encefálica, de las condiciones de extracción de órganos, de la ausencia de motivación económica, etc. Todas las leyes de los países con programas activos de trasplante abordan estos puntos con determinadas diferencias de matiz.

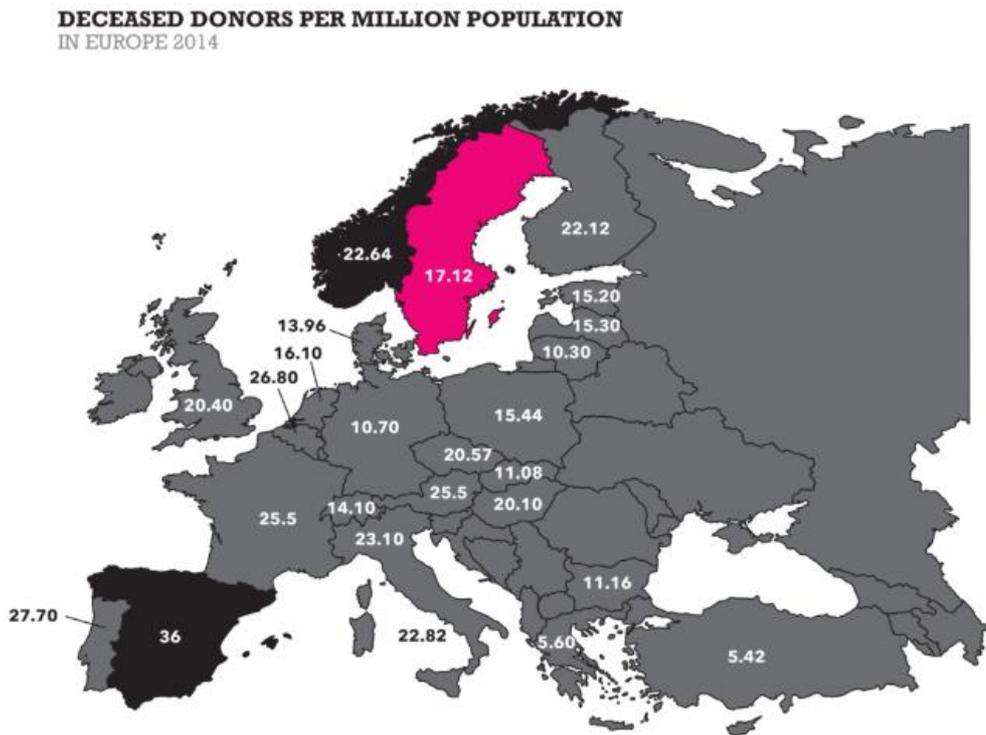


Figura 10. Número de donantes cadáver por millón de población en Europa en 2014 (<http://merorgandonation.se>).

3.2.2. Legislación en el extranjero.

El campo de la donación y el trasplante de órganos es uno de los más regulados en la actualidad en el área de la atención médica. En Estados Unidos se han establecido legislaciones federales y estatales para crear el sistema más seguro y equitativo para la asignación, la distribución y el trasplante de órganos donados. La Administración de Recursos y Servicios de Salud (HRSA, siglas en inglés) es la agencia federal responsable de la supervisión del sistema de trasplantes en Estados Unidos. Las siguientes agencias federales, parte del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EEUU, también participan en el proceso:

- Centros de Servicios de Medicare y Medicaid (CMS)
- Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC)
- Institutos Nacionales de la Salud (NIH)
- Agencia para la Investigación y la Calidad del Cuidado de la Salud (AHRQ)
- Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA)

En Estados Unidos, el número de nuevos casos de enfermedad renal terminal tratados en 2014 fue de 120.688. La tasa de incidencia fue de 370 por millón y año. Desde el año 2011 se ha vuelto a observar un nuevo ascenso. En 2014 un 87,9% de los casos incidentes iniciaron hemodiálisis, un 9,3% diálisis peritoneal y un 2,6% recibieron un trasplante renal (130), (131). Para abordar la crucial falta de órganos donados en el país y mejorar el proceso de asignación y compatibilidad de los órganos, el Congreso de los EEUU aprobó la Ley Nacional de Trasplante de Órganos en 1984. Esta ley creó la Red de Procuración y Trasplante de Órganos (OPTN) para mantener un registro nacional de compatibilidad de órganos. La ley también establecía que la red debía ser administrada por una organización privada sin fines de lucro contratada por el gobierno federal. La *United Network for Organ Sharing* (UNOS, siglas en inglés), con sede en Richmond, administra la OPTN a través de un contrato con la Administración de Recursos y Servicios de Salud (HRSA) del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EEUU (HHS, siglas en inglés).

<https://optn.transplant.hrsa.gov/governance/policies/>

Las políticas y los estatutos de la OPTN rigen los aspectos procedimentales del desarrollo de políticas, la asignación de órganos donados y la recopilación de los datos sobre trasplantes en todo el país. El público es incluido en el proceso mediante la solicitud de opiniones a través de un proceso de comentarios públicos. Los comités y la junta directiva

de la OPTN desarrollan políticas, y la UNOS; la cual tiene un contrato federal para administrar OPTN, es responsable de coordinar las acciones de los comités y de la junta directiva. Las políticas y los estatutos deben ser enviados para su revisión y aprobación por la Secretaría del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EEUU (HHS) a fin de que se conviertan en vinculantes ante la autoridad de reglamentación federal. Las políticas y los estatutos actuales de OPTN no han sido sometidos a este proceso y son voluntarios. Sin embargo, los requisitos especificados en la norma final de OPTN son obligatorios y aplicables por parte de HHS. Los avances científicos y tecnológicos continuos relacionados con el trasplante de órganos exigen el perfeccionamiento constante de las políticas de asignación. Las políticas evolucionan para asegurarse de que los pacientes se beneficien con las mejores soluciones posibles.

En China en diciembre de 2014, el Professor Jie-Fu Huang y director de la *National Organ Donation and Transplantation Committee* (NODTC) anunció públicamente el cese del uso de prisioneros en pena de muerte como medio de donación de órganos; lo cual se puso en marcha el 1 de enero de 2015. La donación de órganos basada en la comunidad de manera transparente y voluntaria se ha convertido desde entonces en el único medio legítimo de donación de órganos en China. Fuera de ello la distribución de órganos está prohibido y penalizado según la Enmienda VIII del Código Penal. En este país hubo 2.766 donaciones de cadáver en 2015, de los cuales 2.150 fueron hepáticas, 4.931 renales, 276 cardíacas y 118 pulmonares. Además, se registraron 470 donantes vivos de hígado y 2.109 donantes vivos de riñón; con un número total de trasplantes de 10.057 en China en este año, ocupando el tercer lugar en número trasplantes del mundo. Esto marcó el éxito del nuevo sistema del país que ayuda a promover un sistema ético y de gran calidad para ofrecer el trasplante de órganos a una comunidad de 1,3 billones de personas. Este sistema consiste en 10 conceptos a seguir:

1. Esclarecer la responsabilidad de la Autoridad de la Salud y Sociedad de la Cruz Roja en el proceso de la donación de órganos. Mejorar el mecanismo de testigo y reforzar el sistema de coordinación de donación de órganos.
2. Estudiar el mecanismo de ayuda humanitaria para familias donantes y candidatos a trasplante. El mecanismo debe ser aprobado por los Principios de la Organización Mundial de la Salud en cuanto a células humanas, tejidos y trasplante de órganos.

3. Desarrollar la regulación en la Organización de Obtención de Órganos.
4. Confiar en la Fundación China de Desarrollo de Trasplante de Órganos para ser responsable de la intervención, establecer vínculos y mejorar el registro científico de trasplante de hígado, de riñón, de corazón y de pulmón.
5. Iniciar el proceso de revisión de la “Regulación de Trasplante de Órganos Humanos” publicado por el Consejo del Estado en 2007.
6. Desarrollar la regulación de obtención de licencia hospitalaria para donación de órganos. Los hospitales con licencias que violan las regulaciones serán anuladas. Los hospitales que destaquen en el desarrollo del programa de donación de órganos de cadáver tendrán la oportunidad de obtener la licencia tras dos años de evaluación.
7. Establecer centros de control nacional de donación de órganos para asegurar un futuro servicio de calidad.
8. Basado en el centro nacional de calidad de control de muerte cerebral, promover estudios de muerte cerebral enfocados en aquellos ocurridos tras un paro cardíaco.
9. Establecer el sistema de entrenamiento y acreditación de profesionales en el trasplante.
10. Preparar la participación en el XXVII Congreso Internacional de Trasplante.

Scandiatransplant es la Organización de Intercambio de Órganos (OEO, por sus siglas en inglés) de cinco países nórdicos: Dinamarca, Finlandia, Islandia, Noruega y Suecia. Esta asociación está compuesta por miembros de 10 hospitales instruidos para el trasplante de órganos. Los principales objetivos de esta organización son:

- Funcionar como una organización común para el intercambio de órganos y distribución de recursos para los hospitales en cuanto a trasplante de riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, células, intestinal y multivisceral. Se realizará de manera transparente, basado en principios éticos y cumplimentando la legislación nacional.
- Trabajar con una lista de espera para trasplante común.

- Facilitar la localización entre donantes de órganos y receptores.
- Mantener un registro de seguimiento de pacientes trasplantados.
- Mantener un registro de seguimiento de pacientes donantes vivos de órganos.
- Funcionar como una plataforma colaborativa a través de grupos de trabajo para facilitar las mejores recomendaciones sobre recuperación, distribución y trasplante de órganos.
- Formar una red colaborativa para promover la investigación.

<http://www.scandiaintransplant.org/resources/annual-report>

<https://donaciondeorganos.gov/acerca-de-dot/leyes/2b5e/optn.html>

Suecia tiene 4 centros de referencia para trasplante renal: Gothenburg, Stockholm, Uppsala y Malmo. Todos los centros que realizan trasplante de órganos son públicos. En 2015, más de 14.000 trasplantes renales fueron realizados en Suecia, perteneciendo un 30% de ellos a donantes vivos.

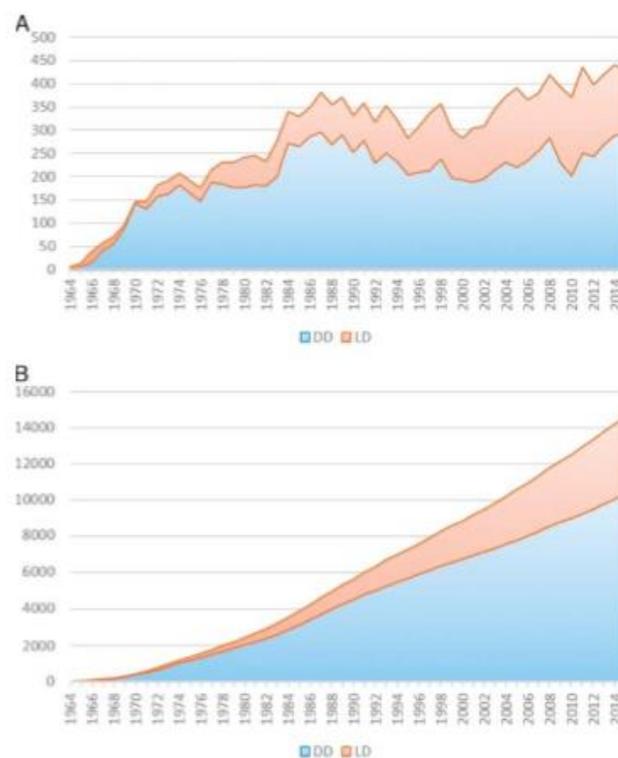


Figura 11. A y B: número de trasplantes renales en Suecia de forma anual. **LD (rojo)**: donante vivo. **DD (azul)**: donante cadáver.

3.3. Evaluación de donante y receptor.

En el trasplante renal de donante vivo el receptor podrá evitar los inconvenientes de la diálisis y se beneficiará de menores tiempos de isquemia. Los aspectos a tener en cuenta en la evaluación de un donante vivo de riñón son (132),(133):

1. Informar del riesgo individual de la donación teniendo en cuenta la situación tanto del donante como del receptor.
2. El donante debe ser evaluado por un médico independiente que no forme parte del equipo de trasplante y no esté involucrado en el cuidado diario del receptor; y por un psicólogo. Se consideran contraindicaciones para la donación los trastornos psiquiátricos o sociales que comprometan la libertad de decisión del donante.
3. Realizar historia clínica y examen físico; medición de constantes, analítica de sangre, antígeno prostático específico (PSA), serología del virus de la hepatitis B y C (VHB y VHC), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), citomegalovirus, sífilis, toxoplasma y virus de Epstein Barr; tasa de filtración glomerular, análisis de orina de 24 horas, urocultivo, tipaje de Antígeno Leucocitario Humano (HLA), anticuerpos antilinfocitarios, pruebas cruzadas, prueba cutánea de la tuberculina, citología de orina (tabaquismo severo) y electrocardiograma (ocasionalmente prueba de esfuerzo y coronariografía). La presencia simultánea de más de un factor de riesgo (hipertensión, obesidad, proteinuria, intolerancia a la glucosa o hematuria) debe hacer valorar el descartar la donación. Un índice de masa corporal superior a 35 kg/m², la diabetes mellitus y la proteinuria (proteína total en orina de 24 horas mayor de 300 mg o albúmina en orina de 24 horas mayor de 30 mg) podrán considerarse contraindicaciones para la donación. Otras posibles contraindicaciones a tener en cuenta son: la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la hepatopatía crónica, la edad inferior a 18 años o mayor de 70-75 años, la enfermedad cardiovascular, la creatinina plasmática por encima de 1,5 mg/dl, alteraciones estructurales o funcionales del riñón, sus vasos o la vía urinaria; neoplasias no curadas, serologías positivas para VIH, VHC o VHB; poliquistosis familiar (salvo mayores de 30 años sin quistes renales), enfermedad inflamatoria intestinal y otras enfermedades sistémicas.
4. Exploración urológica/ginecológica. Valoración anestésica y quirúrgica.

5. Se solicitarán pruebas de imagen como Tomografía Axial Computerizada (TAC) con reconstrucciones vasculares, radiografía de tórax y abdomen; y ecografía abdominal.
6. Se debe recomendar realizar ejercicio físico regularmente y, cuando corresponda, bajar de peso y dejar de fumar.
7. Se requiere visto bueno del comité de ética asistencial del hospital y autorización del juez del registro civil.

Originalmente los criterios para considerar no aptos los riñones de un donante fallecido eran la insuficiencia renal crónica, la infección por VIH, infección por virus linfotrópico de células T Humanas (HTLV) I y II; Creutzfeldt-Jakob, Kuru, Gersmann-Scheinker, insomnio familiar fatal, individuos tratados con hormonas derivadas de la pituitaria de cadáver, infección por *Trypanosoma cruzi*, las neoplasias malignas metastatizantes y la infección bacteriana o viral no controlada con tratamientos adecuados. Sin embargo, los criterios se han ido flexibilizando prácticamente hasta dejar el daño renal crónico irreversible como única contraindicación para la donación renal si se individualiza cada caso en función del riesgo/beneficio; siempre y cuando el aspecto micro y macroscópico del riñón sea adecuado. No existe límite de edad para la donación (133). Los donantes de criterio expandido son donantes mayores de 60 años o entre 50 y 60 años con al menos dos o más factores de riesgo de entre los siguientes: hipertensión arterial, diabetes mellitus (DM) tipo 2, creatinina plasmática por encima de 1,5 mg/dl o accidente cerebrovascular como causa del fallecimiento. En este tipo de riñones se suele realizar una biopsia previa al implante para evaluar la viabilidad de los mismos (134). Los donantes fallecidos a corazón parado, también denominados donantes en asistolia (DA), se clasifican según la Clasificación de Maastricht modificada de 2011 en cuatro categorías (I, II, III y IV). El tipo I y II constituyen el grupo de DA no controlada y el tipo III y IV el grupo de DA controlada (135), (<http://www.coordinaciontrasplantes.org/index.php/bloque-12/capitulo-19>). En los receptores de DA el riesgo isquémico al que se someten los riñones es mayor (133).

El mejor momento para evaluar un candidato a trasplante renal es unos 6 meses antes de la inclusión en el programa de diálisis. En la evaluación del receptor debemos tener en cuenta los siguientes aspectos (136).

– Historia clínica médica (enfermedad renal, tipo y tiempo de diálisis, cantidad de diuresis, trasplantes previos, trastornos mentales, viajes a zonas endémicas, conducta

sexual de riesgo, hábitos tóxicos, transfusiones, embarazos, tratamientos médicos, etc.), quirúrgica y psicosocial. Exploración física detallada con peso, talla e índice de masa corporal. La obesidad mórbida se relaciona con un mayor número de complicaciones quirúrgicas y del injerto. El tabaquismo se asocia a mayor pérdida del injerto, neoplasias y mortalidad.

- Analítica: Hemograma, bioquímica completa y coagulación.
- Grupo sanguíneo. Tipificación de HLA. Tasa de anticuerpos anti-HLA. Se debe enfrentar el suero del receptor a un panel de linfocitos representativo de la población general para determinar el número de donantes contra el que reacciona el suero, el porcentaje de reactividad contra el panel (PRA, por sus siglas en inglés). Cuando el suero del receptor reacciona contra más del 50-75% de los linfocitos del panel se considera que el paciente está hiperinmunizado. Se precisa una evaluación periódica del suero y tras estímulos antigénicos como las transfusiones. Se deben realizar pruebas de compatibilidad cruzada (*cross-match*) antes del implante de cada riñón de acuerdo con las recomendaciones nacionales e internacionales. Un *cross-match* donante específico positivo por citotoxicidad con el suero actual tratado con suero con ditiotritol es la única contraindicación absoluta para el trasplante renal. Se podría valorar el trasplante de un riñón ABO incompatible sólo si el título de anticuerpos ABO es inferior a 1:8 después de la inhibición de la producción de anticuerpos y la eliminación de anticuerpos ABO.
- Análisis de orina y urocultivo en todos los pacientes con diuresis residual.
- Test serológicos para el VIH, Citomegalovirus, Virus de Epstein Barr, Virus de la Hepatitis A, B y C. Si el receptor con VHC presenta función hepática adecuada, ha pasado un año de tratamiento y presenta una respuesta viral sostenida podría recibir un riñón de un donante sin VHC; si no se obtiene respuesta podría recibir un riñón de un donante con VHC. El VIH per se no sería una contraindicación para el trasplante de riñón, siendo incluidos en la lista de espera sólo si cumplen los siguientes criterios: tratamiento adecuado (especialmente la terapia antirretroviral de gran actividad (HAART)), recuentos de células T CD4 mayor de 200 por μL con cifras estables durante los 3 meses previos, ácido ribonucleico (ARN) del VIH indetectable durante los 3 meses previos, ausencia de infecciones oportunistas en los 6 meses previos y de signos de leucoencefalopatía multifocal progresiva, criptosporidiosis intestinal crónica o linfoma (132).
- Radiografía de tórax y abdomen. Pruebas funcionales respiratorias en fumadores, mayores de 60 años o con clínica de bronconeumopatía crónica.

- Electrocardiograma. Se recomienda realizar la prueba de esfuerzo y ecografía cardíaca en pacientes asintomáticos de alto riesgo (mayores de 50 años, con diabetes o con antecedentes personales o familiares de enfermedad cardiovascular). Se realizará una investigación de enfermedad coronaria oculta (perfusión miocárdica o ecocardiografía de estrés con dobutamina) en candidatos a trasplante renal con alto riesgo y una prueba de tolerancia al ejercicio positiva o no concluyente. Angiografía coronaria en caso de una prueba positiva de isquemia cardíaca. El manejo adicional debe estar de acuerdo con las pautas cardiovasculares actuales. En caso de una coronariografía positiva no revascularizable no se recomienda el trasplante renal.
- Ecografía abdominal para valorar riñones, vejiga y descartar aneurismas aortoiliacos.
- Cistouretrografía miccional retrógrada en pacientes sin diuresis, sin etiología identificada de enfermedad renal o con clínica del tracto urinario inferior. Las indicaciones de nefrectomía de riñón/riñones nativos previa al trasplante son: falta de espacio para el implante, tumores, infecciones, poliquistosis renal complicada o hidronefrosis severa.
- Ecodoppler aortoiliaco. Angiotomografía computarizada de aorta abdominal y territorio iliaco en pacientes con patología vascular arterial (claudicación, ausencia de pulso femoral, aneurismas o calcificaciones importantes), mayores de 50 años, trasplantados en más de dos ocasiones o con hipertensión arterial de más de 10 años de evolución. En el caso de una trombosis anterior de la vena ilíaca o femoral se deben solicitar imágenes para valorar la permeabilidad de la vena ilíaca y cava inferior.
- En el varón: exploración testicular y en mayores de 50 años determinación de PSA y tacto rectal.
- En la mujer: examen de mamas y citología de cérvix. En mayores de 50 años y a partir de los 35 años si existen antecedentes familiares de cáncer de mama, mamografía.
- En pacientes con antecedentes de patología vesicouretral orgánica o funcional, diabéticos y en aquellos que llevan más de 5 años en diálisis se realiza un estudio urodinámico.
- Otros estudios: colonoscopia si antecedentes familiares de cáncer de colon, consulta dermatológica si antecedentes de múltiples nevus o melanoma; y fondo de ojo en pacientes hipertensos.

Se consideran contraindicaciones para el trasplante renal las comorbilidades que imposibiliten la cirugía prolongada o la anestesia general, la incapacidad para llevar a

cabo el tratamiento y seguimiento adecuado, la cardiopatía isquémica sintomática, no controlada y con imposibilidad para la revascularización; la fracción de eyección menor al 30%, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa a pesar de tratamiento, la insuficiencia hepática crítica avanzada con imposibilidad de trasplante hepático, la infección no controlada y la neoplasia activa no controlada (127).

En las guías de la Asociación Renal Europea y de la Asociación Europea de Diálisis y Trasplante (ERA-EDTA) del 2015 se recomiendan programas para seleccionar un donante para el cual el receptor no produzca anticuerpos. En receptores de donante cadáver, este objetivo se puede lograr mediante un programa de disparidad aceptable y en los de donante vivo mediante el trasplante cruzado (132).

3.4. Tratamiento quirúrgico y médico.

La nefrectomía para la donación renal de vivo se realiza preferentemente mediante abordaje laparoscópico. La cirugía abierta mediante mini incisión aún se puede considerar una opción válida, sin embargo, esta técnica se ha asociado a un aumento del dolor postoperatorio. También se puede realizar la nefrectomía con asistencia robótica, aunque de momento los casos descritos son pocos y se ha informado una tasa de complicaciones más alta. El almacenamiento en frío del riñón es fundamental. Las guías de la Asociación Europea de Urología recomiendan utilizar las soluciones de la Universidad de Wisconsin o de histidina-triptófano ketoglutarato para el almacenamiento en frío dejando los líquidos de conservación Celsior o Soltran para cuando las primeras no están disponibles. Así mismo, recomiendan el uso de la máquina de perfusión hipotérmica en riñones de donantes en asistolia tipo III de Maastricht, riñones con almacenamiento en frío simple prolongado y riñones de donantes con criterio expandido. La máquina podría usarse también en los riñones de donantes fallecidos con criterios estándar. Hay dos fuentes principales para la lesión del injerto renal, la isquemia (caliente y fría) y la lesión por reperfusión. No se debe decidir la aceptación de un órgano en base a los hallazgos histológicos sólo, se debe considerar los aspectos clínicos del donante y el receptor; y los parámetros de perfusión. La puntuación de la lesión en las biopsias previas al trasplante se basa principalmente en el consenso de Banff para la patología del aloinjerto renal postrasplante. Una biopsia adecuada debe llegar más allá del área subcapsular inmediata (≥ 5 mm) y contener al menos 25 glomérulos y una arteria. Por otro lado, se debe manejar

el desequilibrio de líquidos y electrolitos en el receptor antes de la cirugía con medidas conservadoras cuando sea posible, no usar hemodiálisis previa de rutina (137).

Los riñones de donantes fallecidos idealmente deben ser trasplantados dentro de las 18 primeras horas. Se debe mantener el tiempo de isquemia fría por debajo de las 24 horas en caso de los donantes fallecidos en muerte cerebral y menos de 12 horas si los riñones proceden de donantes fallecidos en asistolia. Por encima de las 36 horas se debe individualizar la decisión (132).

Se debe realizar previamente al implante la cirugía de banco. Se elimina el exceso de grasa perirrenal, respetando la cápsula, para poder examinar correctamente el injerto y excluir la presencia de lesiones del pedículo vascular o aquellas sugestivas de malignidad no detectadas previamente. En este momento se toma muestra para biopsia si fuera necesario. Se preparan la vena y arteria renales. El parche de Carrel generalmente se mantiene en la arteria renal de donante fallecido, aunque se puede extirpar. Si se observa ateromatosis severa del parche, el ostium o la arteria renal distal se puede extirpar el parche aórtico y/o la arteria renal distal para conseguir una arteria renal donante de mejor calidad. En el caso de existir varias arterias se pueden anastomosar independientes o con un parche común. Se puede sacrificar una segunda arteria muy pequeña (especialmente si suministra al polo superior), las dos arterias se pueden unir (en pantalón) o la arteria más pequeña se puede anastomosar a un lado de la arteria principal. Una arteria polar inferior puede revascularizarse mediante anastomosis a la arteria epigástrica inferior. En el trasplante de donante vivo en el que existen tres o más arterias donantes, se debe considerar la posibilidad de donar riñones alternativos. Si la vena renal resulta corta se puede prolongar gracias a la vena cava del donante cadáver. En el injerto de donante vivo con vena renal corta, el uso de la vena gonadal del donante o la vena safena del receptor requieren una planificación preoperatoria y un consentimiento específico. Las reparaciones vasculares se efectúan con suturas monofilamento no reabsorbibles de fino calibre (6/0) y las pequeñas ramas vasculares deben ser ligadas. Se debe preservar el tejido periureteral, peripélvico y proximal en el "triángulo de oro". Finalmente se comprueba la correcta perfusión del riñón mediante la introducción de líquido de conservación a través de la arteria. El trasplante renal heterotópico es la forma estándar de realizar el trasplante renal. Previo al inicio de la intervención el receptor recibe una dosis de profilaxis antibiótica empírica de amplio espectro y se inicia la inmunosupresión;

si el trasplante es de donante vivo ésta suele empezar antes. El paciente es colocado en decúbito supino, y se coloca una sonda vesical. La tendencia general es a colocar el injerto extraperitonealmente en fosa iliaca. No hay evidencia para preferir la colocación de un riñón izquierdo o derecho en cualquier fosa ilíaca. Se realiza disección de los vasos iliacos y se ligan los vasos linfáticos periilíacos para reducir el linfocele postoperatorio. Las arterias ilíacas externas o comunes son igualmente buenas para la anastomosis arterial. En general se prefiere realizar las anastomosis vasculares término-laterales a nivel de los vasos iliacos externos. Se debe evitar anastomosar la arteria renal en zonas de la arteria ilíaca con placas ateromatosas para disminuir el riesgo de disección de misma. La íntima de las arterias del donante y del receptor debe verificarse antes de comenzar la anastomosis arterial para garantizar que no haya ruptura o colgajo de la íntima. Si esto se encuentra, debe repararse antes o como parte de la anastomosis arterial. En el momento en el que se claman los vasos iliacos para permitir la sutura se lava la luz con suero heparinizado. La sutura se realiza con material monofilamento no reabsorbible (polipropileno) 5/0 y 6/0, de forma continua a lo largo de dos caras. El uso de una sutura de politetrafluoroetileno expandido en comparación con la sutura de polipropileno estándar puede reducir la pérdida de sangre debido a una mejor relación aguja/hilo. En el momento del desclampaje se valoran las posibles zonas de hemorragia y la forma de reperfundirse el injerto. Se realiza llenado de la vejiga con suero a través de la sonda para facilitar la identificación vesical y el implante ureteral. Para la anastomosis ureteral se puede realizar una uretero-neo-cistotomía extravesical (Lich-Gregoir) o intravesical (Ledbetter-Politano); o bien una uretero-ureterostomía o pieloureterostomía utilizando uréter nativo. La longitud del uréter debe ser corta. Todos los materiales de sutura deben ser monofilamentos reabsorbibles para evitar la formación de litiasis. Se utilizan los catéteres ureterales tipo doble J para facilitar la sutura y prevenir complicaciones urinarias mayores. Posteriormente se revisa la hemostasia y la correcta situación del injerto respecto a los vasos antes de la colocación del drenaje y el cierre de la incisión. Se han realizado trasplantes renales asistidos por robot, pero la evidencia es limitada por el número de casos. El trasplante doble de riñón se realiza cuando se considera que la calidad de un solo riñón de donante fallecido es insuficiente para la función apropiada del injerto a largo plazo. La opción de usar riñones para el trasplante en bloque se debe considerar para donantes que pesen menos de 10 kg (136),(137).

La inmunosupresión es particularmente importante durante el período inicial postrasplante cuando hay una alta incidencia de rechazo temprano. La profilaxis del rechazo debería reducirse con el tiempo mediante el descenso gradual de los inhibidores de la calcineurina y los esteroides (incluso llegando a la suspensión de los esteroides en pacientes con riesgo inmunológico estándar y terapia de combinación con inhibidores de calcineurina y ácido micofenólico después del período postrasplante temprano). Los efectos secundarios de estos fármacos incluyen un mayor riesgo de malignidad e infección; y efectos dependientes de la dosis (se deben monitorizar los niveles en sangre). El régimen de inmunosupresión inicial estándar recomendado actualmente proporciona una excelente eficacia con buena tolerabilidad y consiste en:

- Terapia de inducción: basiliximab en pacientes de riesgo bajo y estándar; o globulina antitimocítica (ATG) en pacientes de alto riesgo inmunológico.
- Triple terapia de mantenimiento con inhibidores de calcineurina (tacrolimus y como alternativa ciclosporina), micofenolato (micofenolato mofetil (MMF) o micofenolato de sodio con recubrimiento entérico) y esteroides (prednisona o metilprednisona).

La azatioprina se puede usar en una población de bajo riesgo, especialmente para aquellos intolerantes a las formulaciones de micofenolato. Los inmunosupresores que inhiben el objetivo mamífero de la rapamicina (m-TOR), sirolimus y everolimus, suprimen la proliferación y diferenciación de los linfocitos; se utilizan en pacientes de bajo riesgo inmunológico acompañados de inducción. Los inhibidores de m-TOR son la mejor opción en pacientes que presentan algún tipo de cáncer en el postrasplante. Con los inhibidores de m-TOR se debe tener ciertas precauciones: reducir la dosis del inhibidor de calcineurina en un régimen de combinación para prevenir la nefrotoxicidad, prestar especial atención a la cicatrización de heridas y evitar su uso en pacientes con proteinuria y función renal deficiente. Belatacept se puede utilizar en pacientes inmunológicamente de bajo riesgo con serología positiva del virus de Epstein-Barr (127), (137).

El tratamiento de primera línea para el rechazo mediado por células T serán los bolos de esteroides, además de garantizar una inmunosupresión adecuada. En el rechazo severo o resistente a los esteroides se debe valorar intensificar la inmunosupresión, las dosis altas de esteroides y los agentes depletores de las células T. El tratamiento del rechazo mediado por anticuerpos debe incluir la eliminación de anticuerpos. Además se puede emplear la terapia con bolo de esteroide y el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (137). El rechazo agudo en general se trata con choques de esteroides y si hay corticorresistencia y/o rechazo agudo celular recurrente se utilizan anticuerpos antilinfocitarios u OKT3 (127).

El uso de heparina no fraccionada profiláctica o de bajo peso molecular postoperatoria no se debe administrar de forma rutinaria a los receptores de trasplantes de donantes vivos de bajo riesgo. La profilaxis antibiótica con trimetoprim/sulfametoxazol durante 6 meses está ampliamente aceptada, sobretodo en el periodo en el que el paciente es portador de catéter doble J.

3.5. Complicaciones.

Entre las complicaciones del trasplante se encuentran el sangrado, las colecciones (linfocele, hematoma, abscesos, etc.), la fístula urinaria, las estenosis y trombosis vasculares; las hernias y las infecciones, entre otras. Las complicaciones quirúrgicas que pueden causar la pérdida del injerto son: sangrado renal activo o de la arteria renal, necrosis ureteral masiva, trombosis de la vena renal, infarto renal y aneurisma micótico (136). En el caso de observarse en la ecografía una mala perfusión del injerto se debe realizar exploración quirúrgica. Si la trombosis arterial o venosa se confirma intraoperatoriamente, se procederá a una trombectomía si el injerto es recuperable o una nefrectomía del aloinjerto si éste no es viable. La estenosis de la arteria renal cursa con hipertensión arterial refractaria y/o aumento de la creatinina plasmática no asociadas a hidronefrosis o infecciones; la angioplastia transluminal percutánea (stent) debe ser el tratamiento de primera línea si es factible y el tratamiento quirúrgico se valorará en casos de trasplante reciente, estenosis múltiple, larga y estrecha; o si la angioplastia no ha sido efectiva. Ante la presencia de fístulas arteriovenosas o pseudoaneurismas la embolización angiográfica será la primera opción de tratamiento en casos sintomáticos. La fístula urinaria de bajo volumen se maneja con la colocación de una nefrostomía percutánea y/o doble J junto con sonda vesical; en casos de fístulas de gran volumen y/o fallo del tratamiento conservador se realizará la cirugía correctora. En el abordaje inicial de la estenosis ureteral se colocará una nefrostomía para la descompresión renal y el diagnóstico mediante pielografía anterógrada. El tratamiento endoscópico (dilatación percutánea con balón o ureteroscopia flexible anterógrada e incisión con láser de holmio) se debe considerar para estenosis menores de 3 cm de longitud. La recurrencia tardía de la estenosis y/o las estenosis mayores de 3 cm se abordarán mediante la reconstrucción quirúrgica en los receptores apropiados. El reflujo vesicoureteral se manejará inicialmente de forma endoscópica y posteriormente quirúrgica (137). El linfocele puede resolverse espontáneamente o puede requerir tratamiento en caso de compresión de estructuras vecinas (punción percutánea o quirúrgico) (127).

En el estudio de Sui y col. se analizaron complicaciones urológicas en 9.038 trasplantados renales. Éstas ocurrieron en un 11,3% de los pacientes e incluyeron hidronefrosis (12%),

nefrolitiasis (2,8%), estenosis ureteral (2,4%) y reflujo vesicoureteral (1,5%). Un 23% de estos pacientes presentó al menos una infección del tracto urinario. Los factores predictores de complicaciones urológicas fueron el seguro Medicare (frente a seguro comercial), la hipertensión y la infección del tracto urinario previo. Los pacientes trasplantados de donante vivo eran menos susceptibles de complicaciones que aquellos con un donante cadáver (138). En un estudio retrospectivo de 1.698 trasplantados renales (56% de donante vivo), las complicaciones urinarias ocurrieron en el 6,2% de los pacientes (2,8% de estenosis ureterales, 1,7% de fístula urinaria y estenosis; y un 1,6% de fístulas urinarias). Un 70% de estos pacientes fueron manejados con tratamiento percutáneo. No se observaron diferencias significativas en la tasa de complicaciones entre los pacientes con catéter ureteral colocado en la cirugía y los que no lo portaron, sin embargo, no se pueden realizar conclusiones por el sesgo de selección. Los factores de riesgo independientes para el desarrollo de complicación urinaria fueron: receptor masculino, receptor de raza Africano Americano (pacientes inmunológicamente de alto riesgo) y la técnica de reimplante de sutura en U. La estenosis ureteral, la diabetes, la raza Americana Africana y la nefrectomía de donante cadáver fueron factores independientes asociados a la pérdida del injerto (139). (140). En el estudio de Neri y col. la tasa de complicaciones urológicas en 1.142 trasplantados renales fue del 8,7%. Un 79,4% de las complicaciones fueron tempranas (en los primeros 30 días postrasplante) y un 20,5% tardías. El análisis multivariante demostró que el sexo masculino estaba asociado con la presencia de complicaciones, mientras que el recibir un primer trasplante era un factor protector frente a las complicaciones (141). La rápida detección y corrección de las complicaciones permite una recuperación de la disfunción renal hasta en el 93,8% de los casos (142).

3.6. Seguimiento.

El seguimiento de los pacientes trasplantados renales se realiza de por vida. El examen anual debe incluir un examen dermatológico y cardiovascular, detección de tumores (incluido un examen ganglionar, detección de heces ocultas, radiografía de tórax, examen ginecológico y urológico) y una ecografía abdominal; que incluye ultrasonido del riñón nativo y trasplantado. Si es apropiado, se deben solicitar más pruebas de diagnóstico para tratar o ralentizar la progresión de cualquier complicación identificada. Algunos de los aspectos a tener en cuenta en el seguimiento son (133), (137).

1. Control de los niveles sanguíneos de inmunosupresores para permitir el ajuste apropiado de la dosis.

2. Monitorizar regularmente (aproximadamente cada cuatro a ocho semanas) la creatinina sérica, la tasa estimada de filtración glomerular, la presión sanguínea, la excreción urinaria de proteínas, la inmunosupresión y las complicaciones urológicas y metabólicas después del trasplante renal.
3. Retirar el catéter doble J a las 4-6 semanas del trasplante. Realizar la profilaxis antibiótica y de citomegalovirus indicada en cada caso.
4. En la primera semana postrasplante las causas de función retrasada del injerto son: necrosis tubular aguda, disminución del volumen circulante efectivo, rechazo hiperagudo o agudo, obstrucción del tracto urinario, trombosis vascular, ateroembolismo, hipovolemia, toxicidad por fármacos y síndrome hemolítico-urémico.
5. Valorar signos de rechazo agudo, especialmente durante los primeros seis meses posteriores al trasplante. Los cambios en la función renal, la presión arterial y la excreción urinaria de proteínas a lo largo del tiempo deberían desencadenar un estudio diagnóstico adicional que incluya biopsia renal, búsqueda de causas infecciosas y anticuerpos anti-HLA.
6. Verificar la adherencia a la medicación y efectos adversos.
7. Detectar infecciones oportunistas (serologías y urocultivos), tumores y enfermedad cardíaca. La enfermedad cardiovascular es la causa más frecuente de muerte en receptores de aloinjerto renal.
8. Descartar disfunción crónica del aloinjerto en pacientes con episodios tempranos de rechazo agudo o infección. Las principales causas de disfunción crónica del injerto son el rechazo crónico, la nefrotoxicidad por anticalcineurínicos, la recidiva de la enfermedad de base, la nefropatía por virus BK y la fibrosis intersticial y atrofia tubular aisladas. Vigilar la proteinuria, añadir un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina o un antagonista del receptor de la angiotensina II, controlar la dislipemia y llevar un control estricto de la presión arterial pueden ralentizar la progresión renal. En pacientes con fibrosis intersticial y atrofia tubular sometidas a terapia con inhibidor de calcineurina y/o con signos histológicos sugestivos de toxicidad por inhibidor de calcineurina considerar la reducción o suspensión del inhibidor de calcineurina.
9. Tratamiento de la hipertensión, la hiperlipidemia, la diabetes, la anemia, la acidosis y la enfermedad ósea.
10. La extirpación del injerto renal fallido sólo se debe considerar ante la presencia de síntomas, inflamación crónica sistémica sin otra causa obvia o infecciones recurrentes. Se puede mantener la inmunosupresión de bajo nivel y evitar la

nefrectomía cuando la diuresis residual es mayor de 500 ml/día y no hay signos de inflamación.

4.INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO EN EL TRASPLANTADO RENAL.

4.1.Epidemiología.

4.1.1.Frecuencia.

Las infecciones del tracto urinario (ITU) son la causa mas frecuente de infección bacteriana en el trasplantado renal (143),(144). La ITU supone entre un 40% y un 50% de todas las complicaciones infecciosas en el trasplantado renal (145). Llegando a suponer el 85% de todos los episodios de infección en algunas series (146). El rango es amplio por las diferentes estrategias de profilaxis antibiótica, las técnicas quirúrgicas y los regímenes de inmunosupresión de los diferentes centros trasplantadores (75). La incidencia global de complicaciones infecciosas en el trasplantado renal se ha descrito en torno al 54,2%. Un 35% de los trasplantados renales desarrollará alguna complicación infecciosa, siendo la más común la infección por citomegalovirus seguida de la infección sintomática del tracto urinario en algunas series (147) mientras que en otras la infección más común es la del tracto urinario seguida de la respiratoria (148), (149) o la infección más prevalente es la del tracto urinario seguida de la infección por citomegalovirus en otros estudios (150).

En un estudio prospectivo en el que se recogieron datos de 4.388 trasplantados de órgano sólido de 16 centros trasplantadores de la Red Española para la Investigación en el Trasplante (RESITRA) entre el año 2003 y 2005; la frecuencia más alta de infecciones del tracto urinario se observó en los trasplantados renales. La ITU ocurrió en el 7,3% de los trasplantados renales con una tasa de incidencia de 0,45 episodios por cada 1.000 días de trasplante. El riesgo de desarrollar ITU bacteriana se encontró aumentado por 4 en los trasplantados renales. Un 14,7% de los trasplantados renales desarrolló ITU bacteriana recurrente (151). Según uno de los informes de la RESITRA, la incidencia de cistitis por cada 100 receptores renales y año fue de 13,84 y la de pielonefritis de 3,66. La bacteriemia asociada a infección urinaria fue del 39% en este registro. La prevalencia de ITU osciló entre un 23% y un 75% en estos pacientes. La mayor incidencia se ha detectado en los primeros 3 a 6 meses después del trasplante (152). En otro estudio la tasa de incidencia fue de 97 episodios de infección del tracto urinario por cada 100 pacientes y año (153).

Se estima que la mitad de los trasplantados renales desarrollarán una ITU en los tres primeros años postrasplante (51).

Otras causas que justifican la gran diferencia de incidencia de ITU según las series son la exclusión de la bacteriuria asintomática, la alta proporción de receptores de donante vivo (mayor tiempo de seguimiento y pruebas diagnósticas realizadas que el receptor de donante fallecido), el diseño del estudio y la presencia de brotes infecciosos locales (154).

La infección del tracto urinario más frecuente es la bacteriuria asintomática (155). La tasa de bacteriuria asintomática en trasplantados renales oscila entre un 1,4% y un 73,7% de los pacientes recogidos en los diferentes estudios. La tasa del 1,4% está recogida en un estudio japonés de 727 trasplantados renales, la mayoría de los pacientes eran receptores de donante vivo. Se realizó profilaxis perioperatoria con cefalosporina una semana y posteriormente profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol 440/80 mg y aciclovir 200 mg 3 veces al día durante 4 meses. En este estudio se definió la ITU como la presencia de al menos 10^5 unidades formadoras de colonias por mililitro de orina junto con piuria de al menos 10 leucocitos por campo de gran aumento. Se detectó una frecuencia de ITU en los pacientes ambulatorios del 4,2% y de los pacientes hospitalizados del 20,8% (156). En un estudio de 209 trasplantados renales la bacteriuria asintomática supuso el 53% de las ITU, seguida de infecciones del tracto urinario inferior en un 25% y las infecciones del tracto urinario superior en un 22%. Por lo que, en función de si se tiene en cuenta la bacteriuria asintomática o no, encontraremos unas tasas de ITU muy dispares entre las diferentes series. Otro de los aspectos que podría influir en las tasas de ITU recogidas en los diferentes estudios es el criterio para el seguimiento con urocultivos. Algunos autores realizan un seguimiento estrecho con cultivos cada 3 días en los primeros 14 días postrasplante, semanales durante el primer mes y posteriormente sólo solicitan urocultivos ante la presencia de síntomas, elevación de creatinina, alteración en el análisis de orina o cuando se va a realizar un procedimiento invasivo. También debemos considerar la actitud de cada autor respecto a la profilaxis antibiótica y antivírica y si se trata la bacteriuria asintomática o no (157).

Previamente (apartado 1.1) se ha definido la infección del tracto urinario según los criterios de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) y la Red Nacional de Seguridad Sanitaria (NHSN). Sin embargo, a veces los estudios establecen sus propios criterios para definirla, como un cultivo de orina que contiene más de 10^6 colonias por mililitro de orina (158).

La ITU se ha detectado tradicionalmente en un 35% a un 79% de los trasplantados renales que no reciben una profilaxis antimicrobiana. A pesar de las mejoras en la técnica quirúrgica y el manejo de la infección residual en los riñones nativos, la incidencia de ITU en estos pacientes permanece entorno a un 35% a un 45% (159). Actualmente, en la mayoría de los estudios se realiza profilaxis antibiótica con trimetoprim-sulfametoxazol

durante los 6 primeros meses postrasplante y se coloca un catéter ureteral doble J durante unos 30 días desde la intervención. Con estas consideraciones y realizando un seguimiento de una media de 42 meses se ha descrito un 27% de ITU postrasplante con una media de 2,8 (rango de 1 a 13) episodios de ITU en el período de estudio (160). Cuando se realiza profilaxis preoperatoria con ceftriaxona y se coloca un catéter ureteral tan sólo en el 7,6% de los pacientes se ha detectado una tasa de ITU temprana muy baja, del 9,3% (161). En receptores renales de donante vivo sin catéter ureteral doble J de rutina y con sondas vesicales retiradas al segundo día postoperatorio, la tasa de ITU descrita ha sido de un 19% (162).

En una revisión sistemática y metaanálisis de 13 estudios realizados entre el año 2000 y el 2014 un total de 3.364 trasplantados renales fueron evaluados. Los autores concluyeron que la prevalencia de la infección urinaria en trasplantados renales era del 38%, con variaciones en los estudios desde el 16 al 75% (debido a las diferentes definiciones de ITU, los períodos de seguimiento, diferentes países y distintas profilaxis antibióticas). Pellè y colaboradores mostraron la tasa más alta de ITU (75%) durante los 5 años de seguimiento, mientras que Cepeda, Alangaden y Lee (y colaboradores) tuvieron resultados similares (22-28%). Alangaden no tuvo en cuenta la bacteriuria asintomática pero Lee (con 3 meses de seguimiento) sí las incluyó y realizó profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol 480 mg al día. Los pacientes estadounidenses tenían una prevalencia de infecciones urinarias significativamente mayor que los europeos (41% frente a 33%) y los pacientes seguidos durante 1 a 2 años tuvieron una prevalencia significativamente mayor que los seguidos de 2 a 5 años (34% frente a 43%) ((163), (164), (165), (166). Una de las tasas más altas de ITU en trasplantados renales se describió por Charfeddine y col. llegando al 81% (167).

Las definiciones de ITU de repetición (ITUr) tampoco han sido uniformes. En general, se considera ITUr a la presencia de 3 ó más ITU sintomáticas en 1 año o al menos 2 episodios en los últimos 6 meses. Sin embargo, algunos estudios han considerado más de un episodio de ITU en cualquier período del trasplante y otros estudios han incluido la bacteriuria asintomática. Se han detectado tasas de entre el 2,9% y el 27% de ITUr de repetición (168). Taba y colaboradores detectaron una tasa de ITUr del 6,2% (definida como al menos 4 episodios al año ó 2 en 6 meses) (169). En el estudio de Silva y col. se detectó que, de los trasplantados renales con infecciones urinarias, un 72% desarrolló ITUr, ocurriendo un 73,6% en el primer año postrasplante. Los factores predictores independientes de ITU de repetición fueron la presencia de infección nosocomial y de bacterias multiresistentes. La incidencia de infección urinaria nosocomial fue del 48,2%;

estos fueron los casos más severos asociados a pielonefritis aguda, bacteriemia y disfunción del injerto agudo (170).

4.1.2. Agentes etiológicos.

Para la detección del agente causal infeccioso en los receptores de órgano sólido debemos considerar la exposición epidemiológica, la nosocomial (catéteres, transfusiones, heridas abiertas...) y la transmisión del donante. Durante el período del segundo al sexto mes postrasplante se produce la máxima disfunción de la inmunidad mediada por linfocitos T, favoreciéndose la infección por patógenos intracelulares (citomegalovirus, *Cryptococcus neoformans*, reactivación de *Mycobacterium tuberculosis*, etc.). Las especies de *Candida* y de *Aspergillus* suponen más del 80% de las infecciones fúngicas en receptores de órgano sólido. Las infecciones por parásitos no suelen ocasionar síntomas del tracto urinario (171).

Las complicaciones infecciosas más frecuentes en el trasplantado renal son las bacterianas en un 64%, las víricas en un 22% y las fúngicas en un 11% (155). Las infecciones del tracto urinario en estos pacientes son ocasionadas en un 90% por bacilos Gram-negativos, en un 7% por cocos Gram-positivos, fúngicas en un 3% y víricas en un 2%. *Escherichia coli* es el principal agente aislado (71%), presentando un 24% de los casos betalactamasas de espectro extendido (153). *Escherichia coli* es el agente causal más frecuente de infecciones del tracto urinario (ITU) en todos los tipos de trasplantes de órgano sólido y es responsable del 85,7% de las ITU bacterianas (75). En un estudio español prospectivo multicéntrico *E.coli* fue responsable del 85,7% de los casos de bacteriemia (151).

Sin embargo, en algunos estudios, el patógeno más frecuente causante de ITU fue *Klebsiella pneumoniae* (172), (170). Se ha descrito que *Klebsiella pneumoniae* es el patógeno más común capaz de producir betalactamasas de espectro extendido y el microorganismo que más frecuentemente produce infecciones urinarias de repetición durante el primer año postrasplante. Los pacientes infectados con cepas que desarrollan betalactamasas de espectro extendido tienen mayor tendencia a producir sepsis urinaria (157).

Entre los microorganismos causantes de ITU en trasplantados renales también se han detectado *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus faecalis*, *Acinetobacter baumannii* y *Burkholderia cepacia* (173).

Según la serie, los patógenos causantes de ITU en trasplantados renales son por orden de frecuencia: *E.coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterococcus spp* para Pellé y colaboradores (164). *E.coli*, *Enterococcus faecalis*, *K.pneumoniae* y *Enterobacter spp* para Kroth y col (174). *E.coli*, *E.faecalis*, *E.faecium* y *K.pneumoniae* para Ooms y col (175). *E.coli*, *Klebsiella spp* y *P.aeruginosa* para Korth y col (176) y *Enterobacter cloacae*, *P.aeruginosa*, *Klebsiella spp*; *Serratia marcescens* y *E.coli* para Dantas y col (177).

También se han descrito casos de *Morganella morganii* como causante de infección urinaria en trasplantados renales. En concreto, Leylabadlo y col. publicaron un caso con producción de carbapenemasa tipo VIM (178). Además, *Corynebacterium urealyticum* es un patógeno potencialmente importante en estos pacientes. Patógenos inusuales del tracto urinario incluyen *Mycobacterium tuberculosis*, especies de *Salmonella*, citomegalovirus y adenovirus. *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum* raramente son invasivos. *Staphylococcus epidermidis* (salvo en presencia de catéter ureteral), *Lactobacillus* y *Gardnerella vaginalis* no suelen ser patógenos (152). Otros patógenos que causan ITU en esta población son el virus BK y el virus John Cunningham (JC) (179).

Alrededor de un 35% de las complicaciones infecciosas ocurridas en trasplantados renales se debe a una infección viral en el estudio de Bahrami y col; debido a citomegalovirus (29%), virus BK, Varicela zoster y Herpes simplex (144). En Estados Unidos se ha estimado que entre un 60% y un 70% de la población general ha presentado una infección por citomegalovirus y que la incidencia de citomegalovirus en la población trasplantada renal es de entre un 8% y un 32%. Así mismo, de un 60% a un 80% de la población adulta demuestra evidencia serológica de infección previa por virus BK (poliomavirus) o JC (papovavirus). Adenovirus puede causar nefritis y cistitis (144). Se ha detectado infección del tracto urinario por adenovirus en 8 de 170 trasplantados renales (180).

De todas las infecciones fúngicas que presentan los trasplantados renales la más frecuente son las aftas orales (181). La frecuencia de candiduria en los trasplantados renales oscila entre el 3,4% y el 11% (75). *Candida albicans* causó el 21% de las ITU en un estudio en el que se realizó una profilaxis con nistatina de 100.000 unidades cada 6h en los tres primeros meses postrasplante. La incidencia de infección fúngica invasiva oscila entre el 1% y el 14% de los trasplantados renales, *Cryptococcus neoformans* ha sido informado como responsable del 50% de los casos, seguido de *Aspergillus fumigatus* y *Pseudallescheria boydii*. Realizando profilaxis con nistatina 4 ml al día durante un mes no se observó la aparición de *Candida* (182). En un estudio portugués la frecuencia

estimada de infección fúngica invasiva fue del 2,1%, siendo un 28,9% debido a candidiasis, un 24,5% a micosis subcutánea, un 24,4% a aspergilosis pulmonar y un 15,6% a criptococosis (183).

La esquistosomiasis es posiblemente la enfermedad helmíntica más importante por su distribución a nivel mundial y los extensos cambios patológicos que produce, además afecta a la respuesta inmune humoral y celular. Para evaluar el impacto a largo plazo de la esquistosomiasis previo al trasplante renal se realizó un estudio de 243 pacientes (136 con infección previa por esquistosoma y 107 controles) seguidos durante 10 años. Se observó esquistosomiasis urinaria (*S. haematobium*) e intestinal (*S. mansoni*). El grupo con esquistosomiasis previa presentó una mayor incidencia de infección del tracto urinario, lo cual podría ser debido al aumento de la estenosis ureteral, hidrouréter y cambios patológicos vesicales o ureterales (incluso carcinoma vesical) (184).

Mediante secuenciación de ácido desoxirribonucleico (ADN) metagenómico (con Illumina HiSeq 2000) se han observado las diferencias de los microorganismos en trasplantados respecto a la población general a nivel de filo: disminución de Actinobacteria (*Propionibacterium acnes* y especies no patógenas), aumento de Firmicutes (debido a *Enterococcus faecalis*) y de Proteobacteria (por *Escherichia coli*). No se observó correlación entre el tiempo desde el trasplante y la presencia de un mayor tipo de filo bacteriano, ni se observaron diferencias en la composición microbiana según la enfermedad inicial de los trasplantados. Estos autores concluyeron que los trasplantados renales presentaban una menor diversidad del microbioma (debido a profilaxis antimicrobiana), una mayor susceptibilidad a la disbiosis y una mayor abundancia de especies potencialmente patógenas y resistentes a antibióticos. Además el microbioma observado en los trasplantados tiene mayor potencial de aumentar la producción de genes de la vía metabólica del folato, lo que podría disminuir la sensibilidad a trimetoprim-sulfametoxazol (185).

4.1.3.Cronología.

Se ha considerado el periodo perioperatorio como el primer mes tras el trasplante; en este momento las infecciones bacterianas de la herida, las infecciones del tracto urinario (ITU) y las respiratorias son las más frecuentes. Las infecciones urinarias durante el primer mes postrasplante son más frecuentemente asociadas a pielonefritis, bacteriemia y se asocian a un alto grado de recaídas cuando se tratan con los antibióticos convencionales (186). Posteriormente, en el periodo postoperatorio temprano comprendido entre el primer mes y el sexto postrasplante, se han observado las infecciones de mayor riesgo para la salud, cuando los efectos de la inmunosupresión son más intensos, de manera que las infecciones tienen mayor riesgo de comprometer la vida del paciente por el uso de terapia antirechazo

potente (146). La infección por citomegalovirus es la infección oportunista más frecuente en este periodo. Así mismo, en el período postoperatorio temprano habría que tener en cuenta los patógenos multiresistentes asociados al ingreso del donante en unidades de cuidados intensivos y las resistencias derivadas de la profilaxis antibiótica recibida habitualmente en los trasplantados renales en los 6 primeros meses. En el estudio de Kamath y colaboradores un 28% de los trasplantados renales con pielonefritis desarrolló bacteriemia y la mayoría de las pielonefritis ocurrieron en los tres primeros meses (187). Tras los 6 meses después del trasplante, en el periodo postoperatorio tardío, las infecciones crónicas (como las virales), las oportunistas y las comunitarias son las más frecuentes (167).

La mayoría de las infecciones urinarias ocurren en los 6 primeros meses postrasplante, con un tercio de las mismas diagnosticadas en el primer mes y sólo un 15% después de los 6 meses. Las infecciones urinarias bacterianas se distribuyen más uniformemente en el postoperatorio tardío. La candiduria ha sido descrita a una media de 18 meses postrasplante renal (75). En concreto, se ha registrado un 81,9% de todos los episodios de infecciones urinarias en los primeros 3 meses tras el trasplante (164). En el estudio de Fiorante y colaboradores el 64% de las pielonefritis ocurrieron en los primeros 6 meses postrasplante, con bacteriemia secundaria en el 36% de los casos, y un 40% fue considerado nosocomial (188). En un estudio de 122 trasplantados renales el 81% de los pacientes que desarrollaron ITU en el primer mes postrasplante tuvieron un nuevo episodio de ITU en el primer año postrasplante (189).

En un estudio español prospectivo multicéntrico se observó que las ITU en el trasplante renal ocurrieron a lo largo de los primeros 6 meses postrasplante a diferencia del resto de receptores de órgano sólido en los que existía ITU sobretodo en el primer mes postrasplante (151). Sin embargo, con el uso de la profilaxis antibiótica durante 4 a 6 meses, ha disminuido la incidencia de ITU en los primeros 6 meses postrasplante y se ha observado la presencia de ITU hasta los 3 años posteriores al trasplante (168). Se realizó un estudio retrospectivo de 28.942 trasplantados renales con seguro médico Medicare en Estados Unidos y se registró una incidencia acumulada de ITU sintomática del 17% durante los primeros 6 meses tras el trasplante y a los 3 años del 60% en mujeres y 47% en hombres (190).

Se ha observado que el patógeno más frecuente fue *Enterococcus faecium* en el primer mes postrasplante y *Escherichia coli* en el segundo mes postrasplante (157), lo cual podría estar en relación con el uso profiláctico de ceftriaxona perioperatoria (191). En otra serie, *E.coli* fue más frecuente en infecciones tardías y *Klebsiella Pneumoniae* en tempranas

(143). En un estudio polaco, en el primer mes postrasplante, las bacterias más comunes fueron Gram-negativas en un 56,4% de las muestras de orina (*Serratia marcescens* 32,3%, *Enterobacter cloacae* 14,6% y *Escherichia coli* 12,2%). En las muestras de sangre se aislaron más frecuentemente bacterias Gram-positivas (81%) y los hongos se encontraron en un 2,6% de ellas. A lo largo del tiempo del estudio se observó un descenso en el aislamiento de bacterias Gram-positivas y un aumento de Gram-negativas y hongos (192). La mayoría de los estudios encuentran una mayor incidencia de infecciones fúngicas invasivas en los primeros 6 meses postrasplante, cuando el tratamiento inmunosupresor es más intenso. (183).

4.1.4.Factores de riesgo.

Algunos de los factores que afectan a la aparición de nuevas infecciones en los pacientes trasplantados de órgano sólido son la prolongada supervivencia, los cambios en la flora microbiana (exposición antibiótica y estancia hospitalaria prolongada), la terapia inmunosupresora intensa, la detección mejorada de patógenos previamente no conocidos, las nuevas tecnologías, la escasez de órganos con la consecuente mayor disfunción de los existentes, las infecciones derivadas del donante, la exposición epidemiológica (viajes, trabajo, *hobbies*, etc.) y los aspectos médicos (coleciones postquirúrgicas, catéteres vasculares, drenajes, isquemia tisular, neutropenia inducida por fármacos, trastornos metabólicos, déficit autoinmune subyacente como en la diabetes; disfunción renal, etc.) (193).

La Sección de Infecciones en Urología de la Asociación Europea de Urología ha sugerido un marco teórico para el fenotipo de los factores de riesgo de la infección del tracto urinario (ITU) que se recoge en la clasificación ORENUC, como se ha tratado previamente (apartado 1.6). La categoría O no se aplica a los trasplantados renales y en la categoría E se incluiría la inmunosupresión. Los factores de riesgo para el desarrollo de ITU postrasplante son multifactoriales y determinados por la interacción entre factores del huésped, agentes patológicos y anomalías anatómicas(152).

4.1.4.1.Edad.

Se ha observado en algunos estudios que la incidencia de la infección del tracto urinario (ITU) aumenta con la edad debido a las características del sistema inmune y al manejo postoperatorio más complicado de los pacientes mayores (75), (144), (163). En concreto, la edad por encima de 60 años fue un factor de riesgo independiente para desarrollar infección urinaria en los trasplantados renales (175). Para Gondos y colaboradores la ITU fue más frecuente en el período de edad comprendido entre los 41 y los 50 años (194), (195). Además, la edad avanzada ha sido informada como un factor predictor de ITU

(Sui, Lipsky et al. 2017). La pielonefritis también se ha detectado más frecuentemente en pacientes con mayor edad (174). En un estudio retrospectivo de 28.942 trasplantados renales, la edad avanzada en varones y la edad avanzada del donante fueron significativamente asociados con ITU (190).

En Europa, más de la mitad de los pacientes incluidos en programas de diálisis son mayores de 60 años. Se ha realizado un estudio español con 40 casos de trasplantados renales mayores de 65 años y 40 controles menores de 65 años y se ha observado que el 55% de los casos frente al 28% de los controles presentaron algún episodio de infección urinaria durante el seguimiento (una media de 18 meses), sobretodo bacteriana. La media de episodios de infección urinaria bacteriana fue de 1,2 por paciente en los casos y 0,6 en los controles. No se encontraron diferencias en las infecciones fúngicas y víricas, ni en las tasas de bacteriemia. Los esquemas de tratamiento basados en inhibidores de la calcineurina fueron administrados más frecuentemente a pacientes más jóvenes y los basados en micofenolato mofetil a pacientes de mayor edad. La tasa de mortalidad fue del 13% en los casos (5% debida a infecciones) y del 0% en controles. Los pacientes mayores podrían ser más vulnerables a las infecciones por la menor actividad de la inmunidad celular debido a disfunción de células T y macrófagos, así como por una menor tolerancia a la inmunosupresión (196), (160).

La edad se ha considerado como un factor de riesgo para el desarrollo de infección del tracto urinario bacteriana con una odds ratio por año de 0,02 (1,01-1,04; con un 95% de intervalo de confianza) (152). En un estudio español prospectivo multicéntrico se observó la edad como una variable independiente asociada con la ITU bacteriana con una odds ratio por década de 1,1 (1,02-1,17; con un intervalo de confianza del 95%). Para los investigadores la edad del donante aumentó un 10% por década el desarrollo de ITU (151). Un aumento de 5 años en la edad del trasplantado renal aumentaría el riesgo de ITU pero no la recurrencia de la infección. En pacientes por encima de los 50 años se debería considerar la menopausia o la hiperplasia de próstata como factores de riesgo adicional de ITU (197).

Las complicaciones infecciosas se han detectado más frecuentemente en trasplantados renales más mayores respecto a los jóvenes de forma estadísticamente significativa (154). La edad avanzada además sería un factor de riesgo para el desarrollo de infección severa (143).

Por otro lado, no se observó relación entre la edad y el desarrollo de ITU en los estudios de Papatiriu, Pazik, Ariza-Heredia, Maraha y Mathe (y colaboradores) (189), (198)

(199), (200), (201). Tawab y colaboradores realizaron un estudio en 1.019 trasplantados renales que asignaron a dos grupos, uno con infecciones urinarias de repetición y otro sin ellas. En el grupo de infección urinaria de repetición se observó que los pacientes presentaban una edad más joven (169). Para Lee y colaboradores la edad fue un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ITU. Sin embargo, no se confirmó en la regresión de Cox (166).

Se han informado, por tanto, resultados contradictorios sobre la relación entre la edad del receptor y la aparición de ITU. Los informes de Sqalli, Memikođlu, Kamath y Takai (y colaboradores) no mostraron correlación entre la edad y la ITU. Chuang, Bonkat, Sorto y Vidal (y colaboradores) señalaron que la edad avanzada se asociaba con mayor riesgo de desarrollo de ITU postransplante. En el metaanálisis de 13 estudios los datos agrupados mostraron que la edad era un factor de riesgo débil en los receptores renales (odds ratio de 1,03; 1,01-1,04 con un intervalo de confianza del 95%). La movilidad reducida, las altas tasas de retención urinaria secundaria a atrofia vesical y/o prostatismo, la higiene personal deficiente en individuos institucionalizados y el deterioro de la inmunidad innata se determinaron como las razones por las cuales las personas mayores poseerían un mayor riesgo de infección urinaria que los jóvenes (163).

En el caso de los trasplantados renales en edad pediátrica, la presencia de síntomas urinarios, la ITU y las malformaciones urológicas (válvulas uretrales, defectos de cloaca, síndrome de Prune Belly, reconstrucciones vesicales y reflujo vesicoureteral asociado o no a disfunción vesical) son más frecuentes que en la edad adulta (154).

4.1.4.2.Sexo.

La enfermedad renal terminal, y como consecuencia la cirugía del trasplante renal, es más frecuente en varones, sin embargo, las tasas de infección del tracto urinario (ITU) son más altas en mujeres (138, 199),(202), (161, 201), (195), (203), (190). En Estados Unidos en el año 2015 un 60,4% de los pacientes en lista de espera de trasplante renal eran varones (131).

En varones trasplantados renales, a diferencia de las mujeres, la bacteriuria se ha asociado a una fuerte respuesta inflamatoria a través de la producción de citoquinas proinflamatorias: interleuquina 6 y 8 (IL-6 e IL-8); y a unos niveles mayores de inmunosupresores. Los varones con leucocituria tenían mayores niveles de receptor soluble de interleuquina 2 y 6 (sIL-2R y sIL-6R). Las mujeres tenían niveles mas altos de antagonista soluble del receptor de IL-1 (sIL-1Ra) antiinflamatoria que en varones, sobretodo en bacteriúricas. Las hormonas sexuales femeninas y la adaptación a la

estimulación repetida de los antígenos bacterianos en las mujeres justificaría su mayor respuesta antiinflamatoria (204). La colonización vaginal está facilitada por la predisposición a la adhesión a células epiteliales de las cepas de *Escherichia coli* patógenas. La ITU ocurriría más frecuentemente en mujeres por la longitud de la uretra más corta y la cercanía de ésta al ano y vagina (160)

El sexo femenino se ha analizado como un factor de riesgo para el desarrollo de ITU bacteriana con una odds ratio (OR) de 5,8 (3,79-8,89), de candiduria con una OR de 12,5 (6,7-23) y de pielonefritis aguda con una OR de 5,14 (1,86-14,2); con un 95% de intervalo de confianza (IC) (152). En la revisión de 3.043 artículos del año 1968 al 2014 del Grupo de Estudio de la Infección en Trasplantados (GESITRA), el sexo femenino fue un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones urinarias con una OR de 1,74 (1,42-2,13; IC 95%). A los 3 años postrasplante renal las mujeres tendrían cerca de un 50% más de incidencia de ITU que los varones. Además, el sexo femenino determinaría un incremento de 12,5 veces de la candiduria en trasplantados renales (75), (179).

En un estudio español prospectivo multicéntrico se observó el sexo femenino como una variable independiente asociada con la ITU bacteriana. El sexo femenino aumentaría un 75% el riesgo de ITU (151), (166), (175), (205), (206). El sexo femenino es un factor predictor de ITU en estos pacientes (138) (157), (191). Las pielonefritis recurrentes se han detectado más frecuentemente en mujeres (207), (164). El número previo de embarazos confirmó un riesgo adicional en estas pacientes (197).

En un metaanálisis de 13 artículos el sexo femenino se encontró estrechamente relacionado con la ITU postrasplante. Sin embargo, los estudios de Kamath y Jung (y colaboradores) no mostraron relación entre ellos (163), (187). Tampoco se observó relación del sexo femenino con un riesgo aumentado de ITU en el estudio de Pazik (198) y de Dantas (y colaboradores) (177). Cuando se trata de complicaciones infecciosas en general, en el estudio de Chafeddine y colaboradores, no se ha detectado una mayor incidencia en hombres que en mujeres (82% versus 78%) (167). Así mismo, en el estudio de 1.676 trasplantados renales de Souza y col. las complicaciones infecciosas fueron más frecuentes en varones que en mujeres de forma estadísticamente significativa (55,9% versus 54,2%). Esto se debió a que los trasplantados renales eran más frecuentemente realizados en varones, ya que en el análisis de regresión logística múltiple se observó el sexo femenino como factor de riesgo asociado a episodios de infección (154). Los varones hospitalizados por ITU se han asociado más frecuentemente con intervenciones previas del tracto urinario, reintervenciones y necesidad de colocación de catéter ureteral doble J respecto a las mujeres (143).

4.1.4.3. Comorbilidades y peculiaridades del receptor.

Se ha detectado el índice de comorbilidad de Charlson mayor o igual a 3 como un factor de riesgo para desarrollar bacteriemia tras los primeros 6 meses postrasplante (208). Así mismo, en un estudio danés se demostró que tener un mayor índice de comorbilidad de Charlson era un factor de riesgo para desarrollar pielonefritis tras el trasplante renal (209). Gołębiewska y colaboradores encontraron en el análisis multivariante que la comorbilidad del paciente era un factor predictor independiente de infección del tracto urinario (ITU). La incidencia acumulada de ITU era inferior en pacientes con un índice de comorbilidad de Charlson menor o igual a 3 puntos (157). En un estudio retrospectivo de 28.942 trasplantados renales el fallo cardiaco y un nivel de albúmina sérica baja fueron significativamente asociados con un riesgo aumentado de ITU tardía (190). Taba y col. realizaron un estudio de 1.019 trasplantados renales divididos en dos grupos, uno con infecciones urinarias de repetición y otro sin ellas. En el primer grupo se observó que los pacientes presentaban infección por virus de la hepatitis C y problemas urológicos pretrasplante con mayor frecuencia. En el grupo sin infecciones de repetición hubo mayor número de pacientes con diabetes y cardiopatía isquémica (169). En el estudio de Ariza-Heredia, la hipertrofia benigna de próstata, la incontinencia urinaria y la disfunción vesical (sobre todo por diabetes mellitus) se han informado como factores de riesgo para desarrollar ITU, sin embargo, no se observó relación directa de la diabetes mellitus con la infección urinaria (199). La diabetes mellitus ha sido detectada como el factor predisponente más prevalente para el desarrollo de ITU (46%), así como el reflujo vesicoureteral y la vejiga neurógena en otro estudio (194). La influencia de la diabetes mellitus en la aparición de las infecciones urinarias no está aclarada, sin embargo, se ha detectado una fuerte asociación de esta patología con las infecciones urinarias fúngicas causadas por *Candida albicans* (152). En los estudios de Khanna, Alangaden y Akoh (y colaboradores) los pacientes con diabetes mellitus sufrieron más frecuentemente ITU (195), (165), (210). Para Sui y colaboradores la diabetes mellitus tipo 2 fue un factor predictor de ITU, así como la hipertensión (138). Los esteroides incluidos en el protocolo de inmunosupresión pueden originar una diabetes esteroidea y esto puede aumentar la susceptibilidad a infecciones. La ITU ocurrió en el 12% de los pacientes diabéticos en un estudio japonés de 720 trasplantados renales. Las alteraciones funcionales o mecánicas del flujo urinario fueron detectadas en el 16,7% de los pacientes con ITU (156). De los 29.966 trasplantados renales analizados en el estudio de Lansang y col; un 42% presentaban diabetes mellitus pretrasplante y un 15% postrasplante. Se observó un aumento del riesgo de infección que requirió hospitalización en los pacientes con diabetes pretrasplante frente a los pacientes sin diabetes pretrasplante y también en pacientes con diabetes postrasplante frente a pacientes sin diabetes (211). Las infecciones severas han

sido asociadas a pacientes diabéticos (212). La diabetes mellitus, la profilaxis antibiótica, el tratamiento antibiótico o ITU previos, la recaída de la infección y la función retrasada del injerto se han observado como factores de riesgo para el desarrollo de ITU provocada por *Enterobacteriaceae* productor de betalactamasas de espectro extendido. La tasa de filtración glomerular estimada fue un factor de riesgo para la aparición de ITU de repetición (213). Por otro lado, para Chuang y col. la diabetes mellitus pretrasplante no se asoció a un aumento de la incidencia de ITU (160); tampoco se observó relación entre la diabetes mellitus y el desarrollo de ITU en el estudio de Papatotiriou (189). Para Graversen y col. la diabetes mellitus no fue un factor de riesgo para desarrollar pielonefritis (siendo considerada como causa de enfermedad renal terminal) (209). Recibir un nuevo trasplante y la diabetes mellitus no se asociaron con ITU en un estudio de 192 trasplantados renales (Maraha, Bonten et al. 2001). Los pacientes diabéticos en los que se realizó la retirada precoz de la sonda vesical (a los $2,4 \pm 1,1$ días) no presentaron mayor riesgo de desarrollar ITU (214). El índice de masa corporal o la diabetes no tuvieron influencia en la tasa de ITU en otro estudio (201).

Se ha observado una correlación significativa entre la estancia hospitalaria y el número de complicaciones infecciosas. El índice de masa corporal se observó como un predictor de infección temprana y de bacteriemia en el postrasplante (212). Se clasificó a los pacientes trasplantados renales según el índice de masa corporal y se observó que los pacientes obesos tenían similar supervivencia, desarrollaban más frecuentemente diabetes de nueva aparición y presentaban estancias hospitalarias más prolongadas (215).

La historia previa al trasplante de infecciones urinarias de repetición pone de manifiesto una posible alteración anatómica y funcional preexistente que se debe diagnosticar minuciosamente antes del trasplante (litiasis urinaria, reflujo vesicoureteral, vejiga neurógena u obstrucción urinaria, entre otras). La historia previa al trasplante de ITU se ha informado como un factor predictor de desarrollo de ITU posterior (138). Los pacientes con reflujo vesicoureteral a los riñones nativos y con antecedentes de ITU durante la diálisis han presentado más infecciones urinarias tras el trasplante, independientemente de la realización de nefrectomía previa (216). Se ha detectado una incidencia de ITU bacteriana postoperatoria del 31,6% en los pacientes con ITU pretrasplante previa y de un 6,2% en los pacientes sin ITU pretrasplante en un estudio de 100 receptores renales de donante vivo (162). La presencia de ITU durante un mes previo al trasplante y las alteraciones anatómicas genitourinarias fueron factores de riesgo independientes para el desarrollo de ITU en otro estudio (206). La historia previa de ITU crónica se ha asociado a un riesgo aumentado de ITU tras el trasplante (214).

El uso previo de antibióticos, la malnutrición y la vejiga neurógena se consideran factores de riesgo para el desarrollo de candiduria con una odds ratio de 3,8 (1,7-8,3), de 2,4 (1,3-4,4) y 7,6 (2,1-27) respectivamente, con un intervalo de confianza del 95% (152). Los factores de riesgo para el desarrollo de ITU por *Candida* incluyen la presencia de catéteres urinarios, la diabetes mellitus, las dosis altas de corticoides, el uso de antimicrobianos de amplio espectro y un pobre vaciado vesical (159). Aunque la mayoría de los factores de riesgo para el desarrollo de candiduria son similares a los que predisponen a ITU bacteriana, hay que resaltar la enfermedad severa que requiere cuidados intensivos (217). El fallo renal es un factor de riesgo reconocido para el desarrollo de infecciones oportunistas fúngicas invasivas en trasplantados de órgano sólido, y, aunque existen estudios que relacionan el fallo renal con un mayor riesgo de enfermedad por citomegalovirus, esta relación no ha sido completamente explicada. La presencia de fallo renal dificultaría el control de los niveles séricos de inmunosupresores, lo cual podría contribuir a un estado neto de inmunosupresión aumentado (218).

La obstrucción del tracto urinario es un factor de riesgo manejable para el desarrollo de ITU, una categoría U dentro de la clasificación ORENUC (51). Se ha observado una relación significativa entre la obstrucción del tracto urinario y la ITU durante el primer año de seguimiento del trasplantado renal, pero no posteriormente, lo cual podría ser debido al manejo quirúrgico de estas situaciones (189). La obstrucción urinaria postrasplante y el uso previo de antibióticos se consideran variables independientes asociadas con infecciones por bacterias multiresistentes (219). Así mismo, se ha asociado el nivel elevado de antígeno prostático específico (PSA) con la aparición de ITU de repetición (197).

En un estudio prospectivo de 24 trasplantados renales con reconstrucción del tracto urinario (reservorio urinario incontinente o continente, ampliación vesical o ureterostomía) la supervivencia del injerto fue del 83% frente a un 97% en el grupo control. Los pacientes con reconstrucción del tracto urinario presentaron ITU sintomáticas en el 91,7% de los casos frente al 45,6% de los controles. La necesidad de tratamiento hospitalario ocurrió en un 67% de los casos y en un 28% de los controles. Se observó un 29% de casos con uno o más urocultivos con bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido frente a un 3% en el grupo control. La duración de la terapia de reemplazo renal pretrasplante fue mayor en pacientes que requirieron reconstrucción del tracto urinario debido a preparación y evaluación quirúrgica, así como el número limitado de centros que practican estos procedimientos (198). En el estudio de Gozdowska y col. la incidencia de infecciones urinarias severas fue significativamente

mayor en pacientes con cirugías del tracto urinario pretrasplante (salvo en derivaciones tipo Bricker) y en pacientes con reintervenciones por complicaciones postrasplante (143).

Los trasplantados americanos se han asociado a una mayor prevalencia de ITU respecto a los europeos (41% vs 33%) (163). Se realizó un estudio retrospectivo de 28.942 trasplantados renales y la raza Americana Africana fue significativamente asociada con ITU (190).

4.1.4.4. Enfermedad inicial.

En Estados Unidos en el año 2015 la enfermedad de base más frecuente de los pacientes en lista de espera de trasplante renal fue la diabetes (de cualquier origen) (131). En un estudio retrospectivo de 28.942 trasplantados renales, la duración prolongada de la diabetes pretrasplante y el fallo renal debido a diabetes fueron factores de riesgo independientes asociados con ITU tardía (190). Cuando se analizan las complicaciones infecciosas en el paciente con diabetes mellitus como causa de la enfermedad renal terminal se observa un aumento del riesgo de infecciones bacterianas y fúngicas, lo cual podría ser debido a anomalías de la circulación y a la disfunción vesical. Sin embargo, se ha detectado en estos pacientes un menor riesgo de infecciones víricas (salvo citomegalovirus) (181).

En un estudio retrospectivo de 28.942 trasplantados renales, las causas de enfermedad renal terminal como la diabetes, la enfermedad poliquística renal, la pielonefritis crónica y la obstrucción crónica fueron significativamente asociadas con ITU (190). Así mismo, la nefritis intersticial crónica, la enfermedad poliquística renal y las vasculitis se han asociado a mayor riesgo de desarrollar pielonefritis tras el trasplante renal (209). En un estudio de 182 pacientes con enfermedad renal crónica se detectó diferente incidencia de ITU en función de la etiología del fallo renal: 12% para la glomerulonefritis crónica, 13% para la nefropatía diabética, 41% para la enfermedad poliquística y un 67% para la pielonefritis crónica (220). Sin embargo, en otro estudio de 1.676 trasplantados renales, no se observaron diferencias respecto a la enfermedad causante de la enfermedad renal crónica terminal en los pacientes con episodios infecciosos respecto a los que no presentaron complicaciones infecciosas (154).

En un estudio pakistaní de 200 trasplantados renales de donante vivo la presencia de litiasis renales y las anomalías estructurales (reflujo vesicoureteral u obstrucción urinaria) fueron factores de riesgo para el desarrollo de ITU. Estos autores destacaron la alta

incidencia de enfermedad litiásica (17%) como causa de enfermedad renal terminal, lo cual pudo influir en sus resultados (221). La enfermedad poliquística ha sido informada como un factor predisponente para el desarrollo de ITU (194). La prevalencia de ITU en los pacientes con enfermedad poliquística renal autosómica dominante se ha descrito entre un 21 y un 75%. Esta enfermedad y la enfermedad renal crónica por enfermedad litiásica tendrían un riesgo elevado de ITU (51). La enfermedad renal inicial por malformación urológica (reflujo vesicoureteral, enfermedad renal poliquística y uropatía obstructiva) se ha observado como un factor independiente para el desarrollo de pielonefritis (187). La enfermedad urológica como causa de enfermedad renal inicial fue el único factor de riesgo significativamente asociado con pielonefritis aguda del injerto inesperada en otro estudio (222). Las anomalías estructurales urológicas como el reflujo vesicoureteral y la uropatía obstructiva provocan un aumento de la prevalencia de las infecciones urinarias. Kara y colaboradores estudiaron 31 trasplantados renales con nefropatía por reflujo vesicoureteral y 31 con glomerulonefritis crónica con un período de seguimiento de más de 3 años. Los episodios de infección del tracto urinario fueron superiores en el grupo de nefropatía por reflujo. En el grupo de nefropatía por reflujo se estudiaron diferencias entre los pacientes con nefrectomía y sin nefrectomía previa; no se detectaron diferencias en cuanto a infecciones urinarias, función retrasada del injerto, supervivencia del injerto, nefropatía crónica del injerto, ni pérdida del injerto (223). La enfermedad renal por reflujo se ha considerado un factor de riesgo para el desarrollo de infección bacteriana del tracto urinario en el trasplantado renal con una odds ratio de 3 (1,05-8,31) con un intervalo de confianza del 95% (152), (160).

La glomerulonefritis como enfermedad renal terminal se relacionó independientemente con el desarrollo de bacteriuria asintomática (188). Fiorante y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo de 189 trasplantados renales, uno de los factores de riesgo de desarrollar pielonefritis fue la glomerulonefritis como enfermedad inicial, ésta fue un predictor independiente de desarrollar pielonefritis (188).

4.1.4.5. Diálisis.

Antes del trasplante se ha detectado en los pacientes con enfermedad renal crónica terminal unas tasas de bacteriuria del 27%, de piuria del 38% y de ITU del 19%. (Saitoh, Nakamura et al. 1985). En un estudio publicado en Estados Unidos en el año 2015 se informó que el tiempo de espera para el trasplante y el tiempo en diálisis ha ido en aumento. Aproximadamente la mitad de los pacientes en espera de trasplante habían estado en diálisis al menos 4 años (131). De los nuevos casos de enfermedad renal terminal tratados en 2014 en Estados Unidos, un 87,9% iniciaron hemodiálisis, un 9,3% diálisis peritoneal y un 2,6% recibieron un trasplante renal (130).

Los pacientes en hemodiálisis tienen un riesgo aumentado de presentar bacteriuria asintomática, con una prevalencia del 28%. Además, los largos períodos en hemodiálisis previos a la hospitalización se consideran un factor de riesgo para el desarrollo de ITU (224). En el estudio de 1.676 trasplantados renales de Souza y col. las complicaciones infecciosas también fueron más frecuentes en personas con un mayor tiempo en diálisis previo al trasplante respecto a los pacientes con un menor tiempo de forma estadísticamente significativa (154). Así mismo, se ha relacionado una mayor duración de la hemodiálisis previa al trasplante con la infección tuberculosa (225). Por otro lado, en un estudio retrospectivo de 28.942 trasplantados renales, la diálisis peritoneal (frente a la hemodiálisis) fue significativamente asociada a la aparición de ITU (190).

En ocasiones, los pacientes en espera para recibir un trasplante renal no presentan diuresis durante muchos meses, esto hace que se vaya mermando la capacidad vesical, y, como consecuencia, puede presentarse urgencia y frecuencia sin presencia de ITU. No se ha encontrado relación entre el uso de diálisis previa al trasplante y las infecciones urinarias en el estudio de Memikoğlu y colaboradores (Memikoglu, Keven et al. 2007). No se observaron diferencias entre los pacientes que desarrollaron ITU y los que no la desarrollaron respecto a la duración de la diálisis pretrasplante y a tener un volumen urinario residual menor de 500 mililitros en otro estudio (197). Mathe y col. no observaron un impacto significativo de la duración de la diálisis pretrasplante en la tasa de ITU (201). Tawab y colaboradores realizaron un estudio de 1.019 trasplantados renales que asignaron a dos grupos, uno con infecciones urinarias recurrentes y otro sin ellas. No hubo diferencias entre grupos según el tipo de diálisis (169). Tampoco se detectó una mayor frecuencia de ITU en los pacientes con glomerulonefritis crónica en terapia de hemodiálisis frente a los que no la recibían; ni una correlación de la bacteriuria con el flujo diario de orina. Sin embargo, la piuria fue significativamente más frecuente en pacientes oligúricos o en hemodiálisis (220). Los años de evolución de la enfermedad renal terminal fueron un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ITU recurrente (con un 30% de reducción del riesgo por cada año en diálisis) en el estudio de Alangaden y colaboradores (165)

La función retrasada del injerto se ha definido como la necesidad de diálisis en la primera semana postrasplante. No se ha observado relación entre la función retrasada del injerto y el desarrollo de ITU en algunos estudios (189). pero en otros la función retrasada del injerto fue un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ITU (166). La necesidad de diálisis inmediata postrasplante ha sido identificada como un factor de riesgo para el desarrollo de ITU en el trasplantado renal, probablemente por el hecho de ser un factor

subrogado de pacientes con un postoperatorio complicado, con episodios de rechazo agudo, necesidad de terapia inmunosupresora adicional y hospitalización prolongada(75). En un estudio español prospectivo multicéntrico se observó que la necesidad de diálisis inmediata postrasplante era una variable independiente asociada con la ITU bacteriana con una odds ratio de 1,63 (1,29-2,05 con un intervalo de confianza del 95%) (151). El requerimiento de diálisis postrasplante se ha observado como una variable independiente asociada con infecciones por bacterias multiresistentes (Linares, Cervera et al. 2008).

En pacientes en hemodiálisis crónica se ha observado una incidencia de 0,7 episodios de bacteriemia por 100 pacientes al mes, siendo la vía de entrada el acceso vascular en el 50,8% de los casos (226). En estudios llevados a cabo hace más de 20 años, la infección contribuía al 30% de los fallecimientos de los pacientes en hemodiálisis crónica. Sin embargo, la evidencia actual indica que las infecciones severas no son comunes en pacientes en hemodiálisis o en diálisis peritoneal y están asociadas a una tasa de mortalidad menor del 3%. A pesar de la respuesta inmune disminuida que provoca la uremia, no se ha observado un aumento significativo de la morbilidad y la mortalidad por enfermedades infecciosas a excepción de las relacionadas con el acceso vascular de la diálisis (227).

4.1.4.6.Aspectos del donante.

Tras la extracción renal para el trasplante, la hipoxia produce la formación de sustancias de oxígeno reactivo. Los cambios debidos a la situación anaeróbica pueden llevar a la muerte celular. La reperfusión del tejido isquémico puede resultar en inflamación y daño oxidativo, fenómeno conocido como daño de isquemia-reperfusión que puede resultar en función retrasada del injerto, una peor función del injerto independiente del rechazo y estimulación de la inmunidad innata que a su vez activaría al resto de la respuesta inmune (228). Los receptores de donante cadáver, con mayores tiempos de isquemia fría, tendrían mayor daño renal por isquemia-reperfusión, función retrasada del injerto y mayor uso de agentes citotóxicos durante el trasplante. En una revisión sistemática se detectó una tasa de infección en el receptor de donante cadáver 2,65 veces mayor que los que recibían un órgano de donante vivo y se resaltó el papel del tiempo de isquemia fría en el injerto y los factores inmunológicos. Un aumento de 30 minutos en el tiempo de isquemia fría tuvo una asociación independiente con el riesgo de desarrollar episodios infecciosos. Se ha descrito que la isquemia fría prolongada facilita y amplifica la exposición de los antígenos mayores de histocompatibilidad tipo I y II del órgano trasplantado al sistema inmune del receptor, favoreciendo el reconocimiento inmune y aumentando la posibilidad de iniciar un proceso de rechazo. Así mismo, en algunas series se ha asociado la función retrasada

del injerto con un mayor riesgo de infección. Estos autores concluyeron que los receptores de donante renal de cadáver presentaban un 20% más de riesgo de desarrollar infecciones (229). En otro estudio de 1.676 trasplantados renales, el tiempo de isquemia fría y el uso de injertos de donante cadáver también fueron factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones infecciosas. En este caso, los trasplantados de donante cadáver tenían 5,4 veces más riesgo de desarrollar infección comparado con los receptores de donante vivo hermanos con antígenos leucocitarios humanos (HLA) idénticos. Además, se detectó una menor compatibilidad HLA con el donante en los pacientes con episodios infecciosos frente a los que no presentaron complicaciones infecciosas. Sin embargo, en el análisis de regresión logística múltiple se observó la compatibilidad HLA haploidéntica como un factor de riesgo asociado a episodios de infección (154). Se observó que ser receptor de donante cadáver era un predictor independiente de bacteriuria a los 30 días postrasplante; esto podría ser debido entre otros motivos al mayor tiempo de requerimiento de diálisis. Esto implicaría el desarrollo de vejiga defuncionalizada con un vaciado incompleto que podría actuar como reservorio para la colonización bacteriana (230). El trasplante de injerto de donante cadáver se considera un factor de riesgo para el desarrollo de infección bacteriana del tracto urinario con una odds ratio de 3,64 (1-12,7; con un intervalo de confianza del 95%) (152), (217). En el metaanálisis de Xiaohui Wu y col. de 3.364 pacientes trasplantados renales recogidos de 13 estudios mostraron que la ITU fue más frecuente en los receptores de riñones de donantes fallecidos (odds ratio de 1,28; 1,09-1,52, Intervalo de Confianza del 95%). Los receptores de donantes vivos probablemente requirieron menor terapia inmunosupresora que los pacientes que recibieron aloinjertos renales de donantes fallecidos (163). Recibir un injerto de un donante vivo sería un factor protector frente a la ITU postrasplante (160), (138). Las infecciones urinarias se han detectado más frecuentemente en pacientes que recibieron un injerto de un donante cadáver comparado con un donante vivo (70% frente al 28%) en el estudio de Rivera-Sanchez (231). Glazier, Rabkin y Goya (y colaboradores). En un estudio prospectivo de cohortes de 110 trasplantados renales de donante cadáver y 53 receptores de donante vivo, se observó una mayor duración de la estancia hospitalaria y un mayor número de episodios infecciosos nosocomiales bacterianos en los receptores de donante cadáver. La ITU sintomática fue diagnosticada en el 22,6% de los trasplantados de donante vivo frente a un 55,4% de los receptores de donante cadáver. Los microorganismos resistentes a antibióticos de amplio espectro fueron más frecuentes en el grupo de donante cadáver (177). Tener un donante cadáver también se ha informado como un factor de riesgo para desarrollar bacteriemia en los primeros 6 meses postrasplante y posteriormente (208). Algunos autores describen la utilización de forma sistemática del catéter doble J en los trasplantes de donante cadáver pero no en los de donante vivo (142). Otro aspecto que podría influir en la asociación del injerto de cadáver y la ITU es la colonización del

donante antes de su fallecimiento a diferencia del donante vivo que es ampliamente estudiado antes de la cirugía. Se realizó un estudio retrospectivo de 28.942 trasplantados renales y se observó que ser receptor de donante cadáver y el trasplante renopancreático se asociaban significativamente a ITU (190). El trasplante renopancreático fue una variable independiente asociada con infecciones por bacterias multiresistentes (219).

Sin embargo, la asociación entre el receptor con injerto de donante fallecido y la ITU no ha sido claramente establecida. Sqalli y colaboradores revelaron una mayor prevalencia de ITU (42%) en receptores de donante vivo y en un estudio danés no se observó la relación de las infecciones urinarias con los receptores de donante cadáver (209). Tampoco se observó relación del tipo de donante con un riesgo aumentado de ITU en el estudio de Pazik y col; en el estudio de Memikoğlu y col (198), (203) ni en el de Ariza-Heredia (199). Los receptores de donante cadáver no se asociaron a ITU en otro estudio de 192 trasplantados renales (200). No se observaron diferencias entre los pacientes que desarrollaron ITU y los que no la presentaron respecto al tiempo de isquemia fría en el estudio de Camargo y col (197). Cuando se trata de complicaciones infecciosas en general, en el estudio de Chafeddine y col; no se encontró una mayor incidencia de las mismas de forma estadísticamente significativa en receptores de donante vivo o cadáver (75% versus 50%) (167).

Como se ha descrito en apartados anteriores, los donantes de criterio expandido son donantes mayores de 60 años o entre 50 y 60 años con al menos dos o más factores de riesgo: hipertensión, diabetes mellitus tipo 2, creatinina plasmática por encima de 1,5 mg/dl o accidente cerebrovascular como causa del fallecimiento. Se ha realizado un estudio de 244 trasplantados renales de donantes sin criterio expandido y 163 de criterio expandido en el cual se observó que los receptores de donantes con criterio expandido presentaron más frecuentemente pérdida del injerto, función retrasada del injerto, complicaciones quirúrgicas, reintervenciones tempranas, hidronefrosis y complicaciones urológicas, entre otras. Sin embargo, no existieron diferencias estadísticamente significativas entre las tasas de ITU en los receptores con donante de criterio expandido y los que no procedían de criterio expandido. Los donantes de criterio expandido presentaban mayor duración de diálisis previa al trasplante, calcificación de los vasos ilíacos y uso de tacrolimus (134). En otro estudio, sin embargo, de las características del donante, el único factor asociado con el desarrollo de ITU fue tener un injerto de donante de criterio expandido (36,1% de ITU frente al 20,2% de ITU en el grupo control) (197).

En el pasado, la incompatibilidad de grupo sanguíneo ABO era una contraindicación para el trasplante de órgano sólido. Debido a la escasez de injertos procedentes de donante

cadáver, el trasplante de donante vivo ABO incompatible se ha convertido en una alternativa popular. En un estudio de 21 receptores ABO incompatibles se realizó desensibilización con rituximab, inmunoabsorción antígeno específica y administración de inmunoglobulina intravenosa, con una media de seguimiento de 15,7 +/- 8,3 meses. Se detectó un aumento de las complicaciones infecciosas (50% en ABO incompatibles frente al 21% en los compatibles) que obligó a los autores a escalar levemente el protocolo de desensibilización. La infección vírica más frecuente fue por virus BK con nefropatía en un 25% de los injertos ABO incompatibles y 8,5% de los compatibles. La infección bacteriana más frecuente fue la neumonía y la urosepsis (10% en incompatibles frente al 6,3% en compatibles). Además se observó un caso de uretritis por citomegalovirus que requirió reparación quirúrgica en el grupo ABO incompatible (232). Choi y col. también observaron que la incompatibilidad ABO en los trasplantados renales afectaba a las tasa de infecciones postoperatorias por las condiciones preoperatorias como el uso de anticuerpos antiCD20 (rituximab) y plasmaferesis (233). Se han estudiado 119 trasplantados ABO incompatibles (donante con antígeno de histocompatibilidad no A2) del registro del sistema de datos renales de Estados Unidos (seguro médico Medicare). Los receptores ABO incompatibles tenían significativamente mayor incidencia de ITU y pielonefritis (24,5% frente a un 15,3%) en los primeros 90 días del trasplante comparado con los trasplantados ABO compatibles. Así mismo, los receptores ABO incompatibles fueron asociados con un aumento del 55% del riesgo de ITU o pielonefritis en los 90 días postrasplante. Los trasplantados A2 incompatibles se asociaron con el doble de riesgo de ITU o pielonefritis que el grupo de trasplantados ABO compatible. El 19% de los trasplantes ABO incompatibles fueron llevados a cabo sin esplenectomía. El riesgo aumentado de infecciones postrasplante podría ser debido al uso de rituximab y/o esplenectomía, la administración de terapia de deplección celular, la aféresis (por hipogammaglobulinemia e hipocomplementemia) y a regímenes inmunosupresores de mantenimiento más intensos. En este estudio no se observaron diferencias en el riesgo de infección de acuerdo a la realización o no de esplenectomía en los pacientes ABO incompatibles (234).

Por otro lado, en otro estudio se analizaron 29 pacientes ABO compatibles y 13 ABO incompatibles (trasplantados de donante vivo) usando una dosis baja de rituximab sin esplenectomía y plasmaféresis; y no se observaron diferencias significativas en la tasa de infecciones ni en la supervivencia del injerto y del paciente entre ambos grupos (235). El uso de rituximab con plasmaféresis sin esplenectomía como protocolo de desensibilización en pacientes ABO incompatibles tampoco se asoció a infecciones serias en trasplantados renales en el estudio de Shirakawa y col (236). En otro estudio retrospectivo se compararon 35 receptores de donante vivo ABO incompatibles frente a

138 ABO compatibles, no se observaron diferencias en términos de complicaciones médicas, quirúrgicas e infecciosas excepto por el sangrado y la infección por virus BK (aunque la nefropatía por BK ocurrió en dos pacientes ABO compatibles y un paciente incompatible). Los episodios de rechazo agudo mediado por anticuerpos y la estancia hospitalaria preoperatoria (debido a la necesidad de plasmaféresis previa) también fueron significativamente mayores en el grupo ABO incompatible (237). Se analizaron 79 trasplantados renales ABO incompatibles y 260 compatibles con un período de seguimiento de 19 meses. Los pacientes ABO incompatibles recibieron 200 mg de rituximab antes del trasplante, de 4 a 5 sesiones de plasmaféresis una semana antes del trasplante y un antagonista de la interleuquina-2 como parte de la inducción. La dosis de micofenolato fue reducida de 1,5 a 1 g al día. No se encontraron diferencias en las tasas de rechazo, de supervivencia del injerto, de citomegalovirus, virus BK, herpes, neumonía o infecciones del tracto urinario. En el análisis univariante los factores predictivos de complicaciones infecciosas fueron la incompatibilidad ABO, presentar más de 3 incompatibilidades HLA, los episodios de rechazo agudo, las complicaciones quirúrgicas (el mayor factor de riesgo) que requiriesen tratamiento y un tiempo de isquemia fría mayor de 60 minutos, entre otros. En el análisis multivariante la incompatibilidad ABO no alcanzó la significación estadística, aunque sí se observó una tendencia a la significación (238). En el estudio de Das y col. la incompatibilidad ABO tampoco pudo ser identificado como un factor de riesgo para ITU (239).

En un estudio danés se demostró que tener dos o más incompatibilidades HLA-DR era un factor de riesgo para desarrollar pielonefritis tras el trasplante renal (209).

4.1.4.7. Aspectos quirúrgicos y manipulación urológica.

Se considera la estancia hospitalaria posquirúrgica como un factor de riesgo para el desarrollo de infección del tracto urinario (ITU) (221). En un estudio retrospectivo de 40 trasplantados renales de donante vivo, la ocurrencia de complicaciones infecciosas (la ITU fue la más común) y urológicas tuvieron una correlación estadísticamente significativa con el tiempo de hospitalización (240). La duración de la hospitalización fue también un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones infecciosas en el estudio de Ak y colaboradores. (146). En algunos centros los pacientes trasplantados que se acaban de intervenir ingresan en sus primeras horas postoperatorias en unidades de cuidados intensivos. La atención en la unidad de cuidados intensivos se considera un factor de riesgo para el desarrollo de candiduria en el trasplantado renal con una odds ratio de 8,8 (2,3-35; con un intervalo de confianza del 95%). Así mismo, la duración de la hospitalización previa a la infección urinaria también se ha analizado como un factor de riesgo para el desarrollo de infección bacteriana del tracto urinario con una odds ratio

de 0,92 (0,88-0,96; intervalo de confianza del 95%) (152). Se ha observado una emergencia de las cepas de *E.coli* multiresistentes durante la estancia en unidades de cuidados intensivos (241). La fuente más frecuente de bacteriemia fue el catéter venoso central en este tipo de pacientes (242).

Por el contrario, la duración de la hospitalización previa a la infección no tuvo influencia en la incidencia de ITU en un estudio prospectivo de 163 trasplantados renales (177). No se observaron diferencias entre los pacientes que desarrollaron ITU y los que no la presentaron respecto a la estancia hospitalaria postrasplante en otro estudio (197).

La anastomosis ureterovesical del trasplante es habitualmente realizada mediante 2 técnicas diferentes: la transvesical de Politano-Leadbetter (PL) o la extravesical de Lich-Gregoire (LG). Se han comparado 264 trasplantados con la técnica PL y 260 casos con la técnica LG con un período de seguimiento mayor a 8 meses. Se ha observado un 8,3% de complicaciones urológicas en el grupo de PL comparado con un 6,15% en el grupo de LG (diferencias no significativas). La técnica de LG suele ser la técnica elegida por su ejecución más fácil y rápida con requerimiento de una longitud ureteral más corta (243). La incidencia de ITU se vio aumentada según el tipo de anastomosis ureteral (menor en anastomosis lateral extravesical que con la neocistostomía transvesical) en el estudio de Illesy y colaboradores (148). Sin embargo, la anastomosis extravesical del uréter durante la cirugía del trasplante originaría un túnel submucoso más corto y un mayor reflujo vesicoureteral para de Souza y col. Otro aspecto a tener en cuenta es la investigación de la hematuria postrasplante, la instrumentación puede resultar en la pérdida de los glucosaminoglicanos de la superficie del urotelio e introducir patógenos en las células uroteliales (154).

Las complicaciones urológicas a largo plazo de la anastomosis vesicoureteral en la cirugía del trasplante incluyen la estenosis ureteral y el reflujo vesicoureteral. Gołębowska y col. detectaron el reflujo vesicoureteral y la estenosis de la unión ureterovesical como factores de riesgo para presentar urocultivo positivo (191). Posteriormente observaron que todos los pacientes con complicaciones como reflujo vesicoureteral o estenosis de la unión ureterovesical padecieron de ITU de repetición. Las recaídas representaron más del 60% de las infecciones de repetición (157). Los pacientes con complicaciones urológicas en relación a la cirugía del trasplante se han asociado a una peor función renal, una menor tasa de supervivencia del injerto a los 5 años del trasplante y tienen mayor riesgo de infección urinaria comparado con pacientes que no sufren estas complicaciones (244). Las complicaciones urológicas, por tanto, son una fuente de posibles infecciones urinarias. Se realizó un estudio de más de 2.500 anastomosis ureterales en la cirugía del

trasplante renal durante un periodo de 17 años y se observó una tasa de complicaciones del 5,5% (reflujo vesicoureteral 3%, estenosis ureteral 1,3%, fístula urinaria 0,9% y obstrucción de la unión ureteropélvica 0,3%). El reflujo fue más frecuente en mujeres, posiblemente por tener las paredes vesicales más finas permitiendo un túnel submucoso antireflujo más débil. Un 97,2% se realizó mediante la técnica de Lich-Gregoir. Las tasas de complicaciones urológicas más bajas se observaron con la técnica de Lich-Gregoir, en comparación con la técnica de Politano-Leadbetter, y con el uso de catéter ureteral (245). Se revisaron 1.387 trasplantados renales y se observó que, de los 180 pacientes con algún episodio de pielonefritis aguda, un 47% tenían reflujo vesicoureteral comprobado (207). En otro estudio se examinaron 75 trasplantados renales con injerto funcionando al mes del trasplante mediante cistouretrografía de vaciado y se observó reflujo vesicoureteral en el 61,3% de los pacientes, siendo de grado entre III y IV en un 25% de los pacientes. La técnica de implante ureteral utilizada fue la de Liche sin catéter ureteral. La prevalencia de ITU en el grupo de pacientes sin reflujo o con reflujo grado I ó II fue del 26% y en los pacientes con reflujo grado III ó IV del 16,7%. No hubo diferencias en los grupos en términos de ITU (246). Sin embargo, el reflujo vesicoureteral es uno de los factores que más se han implicado en las ITU de repetición, esto se produce debido a la pérdida de la válvula normal del orificio ureteral tras la cirugía. La probabilidad de reflujo vesicoureteral aumenta con el tiempo posquirúrgico en función de la técnica anastomótica elegida. El retrasplante ha sido asociado así mismo con las ITU de repetición, posiblemente por las anomalías anatómicas de la vejiga así como la exposición aumentada a los inmunosupresores (168). El retrasplante también fue un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ITU de repetición en otro estudio (165). La reintervención quirúrgica se ha asociado con una mayor frecuencia de infecciones severas (155). La dilatación pielocalicial por estenosis no fue correlacionada con la ITU en el primer mes pero sí durante el primer año postrasplante (Papasotiriou, Savvidaki et al. 2011).

Las complicaciones urológicas se han asociado a mortalidad. Se han descrito casos de fallecimiento por hemorragia tras nefrostomía requerida por obstrucción ureteral, estenosis ureteral persistente con fístula ureteral, obstrucción del flujo urinario y sepsis (140).

Se ha observado que los trasplantados renales con infección urinaria presentaban mayor prevalencia de anomalías anatómicas del tracto urinario que los pacientes sin infección (247). Los trasplantados renales con anastomosis ureteroileal tipo Bricker no suelen presentar infección sintomática, lo cual podría ser debido a la profilaxis antibiótica y a la alarma precoz de los pacientes ante modificaciones en la orina (143).

4.1.4.8. Cateterismo vesical y ureteral.

Los catéteres urinarios son el factor de riesgo manejable más importante en las infecciones del tracto urinario (ITU), con una categoría C en la clasificación ORENUC (51). Se ha detectado como factor de riesgo para desarrollar pielonefritis del injerto la presencia de catéter urológico ($p < 0,001$) (248). Para Lee y colaboradores la colocación de un catéter ureteral intraoperatorio y el uso prolongado de la sonda vesical fueron factores de riesgo independientes para el desarrollo de ITU (166).

La sonda vesical se coloca intraoperatoriamente para conseguir el llenado de la vejiga al infundir líquido facilitando la identificación de la cúpula vesical y la realización de la anastomosis ureterovesical con una tensión adecuada. La duración óptima del sondaje está en controversia, en la mayoría de las instituciones suele ser en torno a 4 ó 10 días. Existen 3 motivos para la retirada precoz de la sonda: disminuir el riesgo de ITU perioperatoria, facilitar la deambulación precoz tras la cirugía y reducir la estancia hospitalaria. A pesar de que los estudios existentes al respecto son heterogéneos, con seguimientos cortos y retrospectivos, se podría concluir que la retirada precoz de la sonda no aumenta la tasa de complicaciones urológicas severas (249). Los estudios de Alangaden, Bonkat, Sorto, Tavakoli y Dantas (y colaboradores) revelaron que la presencia de un catéter urinario era un factor asociado con una mayor prevalencia de ITU, mientras que los resultados de otros autores fueron muy diferentes. En el metaanálisis de 13 estudios a este respecto, los pacientes con más tiempo con un catéter eran más propensos a las infecciones urinarias (odds ratio de 1,53; Intervalo de Confianza del 95%: 1,03-2,03). Debido a que la colocación de un catéter permanente es un procedimiento invasivo, se podría producir la destrucción de la barrera mucocutánea, esto aumentaría el riesgo de ITU. Además, la manipulación quirúrgica del tracto urinario y los errores técnicos que ocasionan la contaminación del catéter pueden ser otra razón para el aumento de la ITU (163), (206). La presencia de un catéter vesical permanente se estima como un factor de riesgo para el desarrollo de candiduria con una odds ratio de 4,4 (2,1-9,4; un intervalo de confianza del 95%) (152).

Como se ha comentado, el momento concreto de retirada de la sonda vesical tras el trasplante ha sido estudiado en diferentes trabajos. En el estudio de Akbari y col. se estableció el punto de corte en 5 días postoperatorios. En este estudio se observó una mayor probabilidad de bacteriuria en hombres con sonda vesical retirada por encima del quinto día postoperatorio, no observada en mujeres (250). Se ha estudiado la retirada del catéter vesical colocado en la intervención de trasplante con una instilación vesical de 100 ml de solución de cefazolina al 1% y retirando la sonda a los $2,4 \pm 1,1$ días tras su colocación. Solo se usó catéter ureteral en un 1% de los casos. En el primer mes se detectó

un 14% de pacientes con ITU y una tasa de complicaciones urológicas mínima (2%). Ningún paciente desarrolló septicemia (214). En otro estudio, las tasas de ITU en el primer mes postrasplante fueron del 14% cuando se retiraba la sonda a los $2,4 \pm 1,1$ días y de un 74% cuando la sonda se retiraba a los $8,2 \pm 3,8$ días de su colocación (Mitra and Alangaden 2011). La duración de la cateterización uretral fue un factor de riesgo para la aparición de ITU en el estudio de Maraha y col. Un 47% de los episodios de ITU ocurridos durante el ingreso postrasplante fueron atribuidos a la sonda vesical. La incidencia de ITU fue de 2,6 episodios por cada 100 días de sondaje y 1,4 episodios por cada 100 días sin catéter (200). En un estudio pakistaní de 200 trasplantados renales de donante vivo el retraso en la retirada de la sonda vesical fue un factor de riesgo para el desarrollo de ITU, sin embargo, no lo fue la presencia de catéter ureteral (221). Si es necesaria la prolongación del tiempo del cateterismo vesical es posible utilizar otras vías de abordaje de la vía urinaria como la suprapúbica o utilizar catéteres con plata (154).

Las complicaciones urológicas mayores tras el trasplante renal pueden contribuir a la morbilidad y la función del injerto. Los catéteres ureterales doble J han sido colocados exitosamente para prevenir dichas complicaciones. La colocación de doble J se ha asociado a un riesgo de ITU del 22,6%, por lo que se recomienda su retirada precoz (251). Se ha observado que el catéter doble J estaba presente en un 71% de los pacientes con infección urinaria y en un 40% de los que no desarrollaron infección (247). En una revisión sistemática y metanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados se observó que la ITU era más frecuente en los pacientes con catéter ureteral que no recibían profilaxis antibiótica pero no estaba aumentada en los pacientes con catéter que sí recibían profilaxis (252). El catéter ureteral no tuvo influencia en la incidencia de ITU en un estudio prospectivo de 163 trasplantados renales. Sin embargo la duración de la sonda vesical sí fue identificada como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ITU, aumentando 1,5 veces por día de sondaje la incidencia de ITU en el postrasplante inicial (177). Gołębiewska y col. no encontraron relación del uso de catéter doble J con el desarrollo de ITU ni en la severidad de las mismas. Sin embargo, debemos tener en cuenta el criterio elegido en cada estudio para la colocación de doble J, ya que algunos cirujanos colocan doble J en función de las características (habitualmente desfavorables) del receptor, y esto podría influir en las conclusiones respecto a la ITU (157). En otro estudio retrospectivo de 157 pacientes con doble J y 153 sin doble J la tasa de infección urinaria sintomática fue similar en ambos grupos. Se realizó profilaxis antibiótica durante 6 meses. Los catéteres doble J fueron colocados según el criterio del cirujano basado en las características del uréter, vejiga y anastomosis. No existieron pérdidas del injerto relacionadas con complicaciones infecciosas por el uso del doble J (Mathe, Treckmann et al. 2010). El uso de catéter ureteral sí fue un factor de riesgo independiente para el

desarrollo de ITU en otro estudio, en el cual se colocó doble J a todos los receptores de donante vivo y en función de la elección del cirujano en el resto de receptores (165)

El tiempo óptimo de retirada del catéter ureteral no ha sido bien definido, aunque por encima de los 30 días se ha relacionado con un aumento de los episodios de ITU (Boissier, Hevia et al. 2018). Se realizó un estudio comparando la extracción del doble J a las 3, 4 y 5 semanas postrasplante, en función de criterios clínicos, y se observó la menor incidencia de colonización del catéter a las 4 semanas y la mayor a las 5 semanas, sin embargo no hubo diferencias en los urocultivos (253). También se realizó un ensayo clínico doble ciego asignándose aleatoriamente la retirada del catéter ureteral a la semana y a las 4 semanas del trasplante en receptores de donante vivo con 3 meses de seguimiento. La duración del catéter fue asociada con infección del tracto urinario de forma estadísticamente significativa, por el contrario no se observó un aumento de complicaciones menores (fístula urinaria, síntomas miccionales u obstrucción) por la retirada precoz del catéter. En este estudio, los catéteres retirados a la semana se extraían tirando de una seda unida a los mismos a través de la uretra y los que se retiraban al mes mediante cistoscopia y anestesia (254). En un ensayo clínico multicéntrico se retiró el catéter ureteral a los 5 días del trasplante renal sin cistoscopia en 110 pacientes y a las 6 semanas con cistoscopia en 117 pacientes y se observó que existieron mayores complicaciones a los 3 meses en el grupo de la retirada tardía, siendo la complicación más frecuente la infección del tracto urinario. Las complicaciones mayores como estenosis o fístula urinaria fueron más frecuentes en el grupo de retirada precoz pero de forma no estadísticamente significativa. Estos autores recomiendan no realizar retirada precoz del catéter en pacientes con sospecha inicial de futura función retrasada del injerto como en donantes de criterio expandido tras muerte cerebral o donante en asistolia (255). Se han analizado 80 trasplantados renales, con doble J retirados de 2 a 60 semanas después del trasplante, mediante cultivo convencional (positivos en un 4%) y mediante sonicación (positivos el 27%). Los microorganismos más frecuentemente aislados fueron Enterococos, Estafilococos coagulasa negativos y *Lactobacillus*. El día de la retirada del catéter un 26% de los pacientes presentó piuria y un 10% bacteriuria (256). Por el contrario, en el estudio de Goh y col. la duración del catéter ureteral no estuvo asociada a la presencia de bacteriuria asintomática (230). Se realizó un estudio retrospectivo de 44 pacientes con doble J (que se retiró a los 14 días) y 73 pacientes sin doble J. No se observaron diferencias en la estancia hospitalaria ni en las infecciones del tracto urinario (20,4% frente a 19,2%). Dos pacientes requirieron reconstrucción ureterovesical en el grupo sin doble J (257). En el estudio de Shoab y col. no se demostraron diferencias entre el grupo con doble J y el grupo sin doble J en cuanto a infecciones urinarias. Sin embargo, *Pseudomonas* y *Acinetobacter* sólo fueron encontrados en el grupo con catéter. En este

estudio se retiró el doble J a los 7 ó 10 días postrasplante y sólo fue utilizado en los casos de dificultad en la anastomosis ureterovesical, función renal retrasada y/o vascularidad comprometida (258).

Algunos centros han adoptado una política de cateterización profiláctica en el momento del trasplante para reducir la incidencia de fístulas urinarias y estenosis ureteral. Sin embargo, los catéteres se han asociado con complicaciones específicas y por ello algunos centros prefieren la cateterización selectiva. En una revisión sistemática se concluyó que la incidencia de complicaciones urológicas mayores era reducida significativamente con el uso del catéter doble J profiláctico. Se describieron dos casos de pérdida del injerto por infección urinaria en el grupo con doble J. La ITU fue más frecuente en los pacientes con doble J, a menos que recibieran profilaxis con cotrimoxazol 480 mg/día, en cuyo caso la incidencia era equivalente entre grupos. Los doble J de un tamaño mayor o igual a 20 cm y colocados durante más de 6 semanas fueron asociados con problemas de incrustación y migración. En los estudios en los que se realiza cateterización selectiva la cirugía suele ser llevada a cabo por un único cirujano experto (259). Las opiniones respecto a la utilización de doble J de rutina o de forma selectiva continúan divididas. La elección de colocar el catéter ureteral se reserva al criterio del cirujano, en función de las características desfavorables del uréter o la vejiga, la mala perfusión del riñón, los largos tiempos de isquemia o la dificultad técnica. En un estudio de 285 trasplantados renales, 196 pacientes recibieron un catéter doble J y no se observaron diferencias con el grupo sin catéter en cuanto a fístula urinaria, la estenosis o la necrosis del uréter. Se observó un 54% de ITU en el grupo con doble J frente a un 38,1% de los pacientes sin catéter. El uso del catéter tuvo una influencia en la ITU de forma estadísticamente significativa en el análisis multivariante. Todos los episodios de ITU mayores (pielonefritis, bacteriemia o sepsis) ocurrieron en el grupo de pacientes con doble J. Por otro lado, el uso del catéter fue asociado con peor función renal a los 6 y 12 meses del trasplante. Los pacientes que habían sufrido ITU mientras portaban el doble J eran más propensos a presentar más episodios de ITU tras la retirada del catéter (210). En otro estudio en el que se analizaron las diferencias entre la cateterización selectiva y profiláctica, en el grupo en el que se colocaba el doble J de forma selectiva a criterio del cirujano un 4,4% recibieron catéter. No se observaron diferencias significativas respecto a las complicaciones (fístula urinaria o estenosis ureteral) a los 3 meses o las infecciones urinarias sintomáticas entre grupos. Los pacientes recibieron profilaxis antibiótica. En el análisis por intención de tratar el número de pacientes que necesitarían cateterización de rutina en lugar de selectiva para prevenir una complicación ureteral fue de 33 (no se consiguió un 95% de intervalo de confianza). Para Dominguez y col. los pacientes que más se beneficiarían de cateterización serían los receptores de donante vivo o de donantes añosos; o en el caso de

lesión arterial durante la cirugía (260). Sin embargo, Glazier y col. lo recomiendan sobre todo en pacientes diabéticos con injertos de donante cadáver (251).

Algunos autores creen que el uso de catéteres doble J podría conllevar no solo mayores tasas de infecciones urinarias sino de complicaciones urológicas en general. En un estudio prospectivo aleatorizado de 100 trasplantados renales de donante vivo, un 39,6% de los 50 pacientes con doble J (retirado a las 2 semanas) y un 18% de los 50 que no lo recibieron, desarrollaron ITU (urocultivo positivo). No se observó un impacto significativo de la utilización de catéteres en la tasa de fístula urinaria u obstrucción ureteral (4%) y pudieron ser manejadas sin morbilidad severa. Estos autores recomiendan que con la anastomosis según Lich-Gregoire no se realice cateterización de rutina, si no una cateterización selectiva en los pacientes con alguna patología o vejiga defuncionalizada. El uso de doble J se ha asociado con hematuria, disuria, frecuencia, dolor en el flanco o suprapúbico, reflujo, migración, incrustación, fractura del catéter e ITU. Sin embargo, un cateterismo de corta duración podría evitar pequeñas fístulas, prevenir obstrucciones tempranas por edema o hematoma en la anastomosis, facilitar la anastomosis asegurando el diámetro adecuado de la luz ureteral y evitando flexiones del uréter; e impedir las altas presiones en la pelvis renal. La aparición de ITU en presencia de un doble J puede ser debido a 3 mecanismos: introducción de la bacteria durante la inserción del catéter, entrada de la bacteria a través del sitio de salida del doble J y la habilidad de la bacteria para ascender a través de una columna de fluido (261). Se realizó un estudio prospectivo en el que se randomizaron 201 trasplantados renales de manera que 112 pacientes recibieron doble J y 89 trasplantados no lo recibieron. Los procedimientos no siempre fueron llevados a cabo por cirujanos expertos pero sí bajo su supervisión. Todos los pacientes recibieron profilaxis antibiótica 6 meses. A los 3 meses se observaron más casos de fístula urinaria y obstrucción ureteral en el grupo sin doble J (tasa de complicaciones urológicas del 16,6% en el grupo sin doble J y menos del 1% en el grupo con catéter). El tiempo medio de retirada del doble J fue de 74 días. Se observó un aumento significativo de la tasa de ITU por encima de los 30 días tras el trasplante. Un coste adicional de 151 libras por paciente se observó en el grupo sin doble J (debido a la necesidad de tratamiento quirúrgico de las complicaciones urológicas). Por ello los autores consideran el uso de doble J un procedimiento coste efectivo y recomiendan su retirada a los 30 días postrasplante (262).

En animales, los catéteres ureterales producen una erosión, destrucción epitelial superficial, ulceración en el epitelio transicional y cambios inflamatorios en el uréter. Así mismo, la hidronefrosis por acodamiento, reflujo vesicoureteral u obstrucción ureteral pueden jugar un papel importante. Algunos estudios indican que el uso de catéter doble J

aumenta la posibilidad de nefropatía por virus BK por 4 veces. El uso de catéteres ureterales se ha detectado como factor de riesgo para la infección por virus BK. En un estudio de 90 pacientes trasplantados renales se colocó doble J estándar o doble J con sistema antirreflujo (el 51% de la muestra), según el criterio de cada centro y cirujano, y se retiraron a las 4 semanas postrasplante. Se investigó la carga viral del virus BK mensualmente durante el primer año tras el trasplante. Fueron detectados 5 casos de viremia por BK en el grupo de doble J estándar y ninguno en el grupo de doble J antirreflujo (no fue estadísticamente significativo). Se observaron menos ITU e ITU de repetición en los pacientes con doble J antirreflujo pero no alcanzó la significación estadística. El reflujo ureteral podría facilitar la extensión intrarrenal del virus BK urotelial (263). En otro estudio se observó un aumento del riesgo de viremia por poliomavirus BK en pacientes con catéter ureteral frente a los que no tuvieron catéter o lo tuvieron durante una duración menor a 3 semanas. Además en este estudio se objetivó un efecto dosis dependiente de la duración del catéter ureteral y la bacteriuria (264).

La pielonefritis aguda se ha asociado a la colocación de catéter ureteral (187), (174). En el estudio de Silva y colaboradores en el que analizaron los casos de bacteriemia en mas de 3.300 trasplantados renales, la colocación de un catéter ureteral fue un factor de riesgo para desarrollar bacteriemia en los primeros 6 meses postrasplante (208). Se ha observado que las complicaciones infecciosas severas son más frecuentes en pacientes con doble J, siendo por tanto el uso de doble J un predictor de infecciones severas (212).

En ocasiones, a parte de la sonda y el doble J habitual en la cirugía del trasplante renal, es necesario colocar una nefrostomía percutánea. Esto suele ser debido a fístulas urinarias o estenosis del uréter. En el estudio de Ooms y col. la colocación de una nefrostomía fue una variable independiente relacionada con el desarrollo de infección urinaria en los trasplantados renales (175).

4.1.4.9.Fármacos.

Los trasplantados renales son pacientes inmunosuprimidos farmacológicamente, lo cual es la causa principal de la ocurrencia de infecciones como resultado de la invasión de oportunistas endógenos, colonización de organismos exógenos del medio ambiente o transferencia desde el injerto (50). En los pacientes inmunosuprimidos los microorganismos penetran el urotelio más fácilmente (51). Se ha observado que el aumento de la inmunosupresión es un factor de riesgo para el desarrollo de ITU bacteriana con una odds ratio de 17,04 (4-71,5) y el uso de micofanolato mofetil se ha asociado con el desarrollo de pielonefritis aguda con una odds ratio de 1,9 (1,2-2,3) (217).

Las terapias de inducción se utilizan durante los primeros días postrasplante ya que reducen la frecuencia de rechazo agudo y de función retrasada del injerto tras el trasplante. Suelen ser utilizados para ello los anticuerpos policlonales antitimocíticos o basiliximab. Se realizó un estudio prospectivo de trasplantados tratados con ciclosporina, micofenolato mofetil y prednisona; en el que se trató a 141 pacientes con globulina antitimocítica 1,5 mg/kg/día el día del trasplante y hasta el cuarto día postoperatorio y a 137 pacientes con basiliximab 20 mg el día del trasplante y el cuarto día postoperatorio. Los pacientes tratados con globulina antitimocítica tenían una mayor incidencia de infección (esta diferencia pareció ser atribuible a una mayor frecuencia de ITU, 39% en el grupo de globulina antitimocítica frente a 27% en el grupo de basiliximab), menor incidencia de enfermedad por citomegalovirus, menor incidencia y severidad de rechazo agudo pero no menor incidencia de función retrasada del injerto. La profilaxis antibiótica fue usada en menos pacientes del grupo de globulina antitimocítica y los tiempos de isquemia fría fueron mayores en el grupo de basiliximab (265). El uso de globulina antilinfocítica se relacionó con una mayor frecuencia de infecciones severas en un estudio anterior (155). La pielonefritis también fue más frecuente en pacientes con inducción con globulina antitimocito (174). Sin embargo, en otro estudio en el que se empleó basiliximab para la inducción de trasplantados de mayor edad y receptores de donantes vivos, se observó que las complicaciones infecciosas severas eran más frecuentes en pacientes tratados con basiliximab, siendo por tanto el uso de basiliximab un predictor de infecciones severas; y el uso de timoglobulina no se asoció con un mayor número de infecciones (212). En un estudio observacional, los trasplantados que no recibieron inducción con anticuerpos tuvieron levemente mayores tasas de infecciones bacterianas y fúngicas. El uso de anticuerpos del receptor de la interleuquina 2 (basiliximab o daclizumab) fue más asociado con la infección bacteriana y vírica que otros tipos de inducción como timoglobulina, OKT3 o timoglobulina de caballo (ATGAM) (181). La terapia de inducción con globulina antitimocítica se ha asociado con mayor riesgo de ITU en algunos estudios pero no en otros. En la revisión sistemática de Vidal y colaboradores se pudo demostrar esta asociación (75), pero Gozdowska y col. no observaron relación de las infecciones del tracto urinario (ITU) con el tratamiento de inducción (143).

Las terapias antilinfocíticas pueden ser divididas en 3 grupos: los agentes que deplecionan linfocitos T (globulinas antitimocíticas, OKT3 o alemtuzumab), terapias de bloqueo coestimulante no depleccionantes (antagonistas del receptor de la interleucina 2 como basiliximab y daclizumab, o antagonistas del antígeno 4 del linfocito T citotóxico como belatacept y abatacept) y los agentes depleccionantes de células B como rituximab o los anticuerpos antiCD20. Rituximab ha sido empleado como terapia de inducción en receptores de trasplante renal ABO incompatibles y con pruebas cruzadas positivas y en

el tratamiento del rechazo humoral. Las globulinas antitimocíticas se han asociado con un aumento en la incidencia de infección por citomegalovirus y virus BK. OKT3 se ha asociado con infecciones severas como fúngicas o por citomegalovirus. Alemtuzumab produce una deplección de células T profunda que persiste hasta 9 meses después del tratamiento, con un riesgo aumentado de infección vírica o fúngica tardía (193). El impacto de rituximab en el desarrollo de infecciones permanece en controversia (232). Campath-H1 (un anticuerpo monoclonal inmunoglobulina G1 citotóxico específico CD52 humanizado con actividad fijadora de complemento) parece tener menor riesgo de infecciones en el trasplantado renal comparado con los protocolos previos. El uso de terapia de mantenimiento con tacrolimus, azatioprina y corticoides ha contribuido a la aparición de una tasa de ITU del 34%, mientras que los pacientes en tratamiento con tacrolimus junto con micofenolato mofetil y corticoides han presentado una tasa de ITU del 26% (224).

El uso de corticoides, con su efecto inmunosupresor e inductor de diabetes, se ha relacionado con la susceptibilidad a la infección urinaria. La glucemia incontrolada y el estado nutricional podrían afectar a esta susceptibilidad. Sin embargo, cuando se analizaron las complicaciones infecciosas en general no se encontraron diferencias en pacientes con tratamiento esteroideo en el estudio de Snyder y colaboradores. Tacrolimus fue asociado levemente a menores tasas de infecciones bacterianas, víricas y fúngicas que ciclosporina. Las infecciones víricas y bacterianas fueron más frecuentes en pacientes que no recibieron inhibidores de la calcineurina. Comparado con azatioprina, los pacientes con micofenolato mofetil presentaron un 10% más infección vírica y un 10% menos infección fúngica. Las tasas de infección vírica en pacientes tratados con inhibidores de la diana de rapamicina en células de mamífero fueron un 10% menores que los que no lo usan, y las tasas de infección bacteriana un 27% mayores. Estas conclusiones se realizaron en el marco de un estudio observacional por lo que debe ser tomadas en consideración con cautela (181). Los episodios de rechazo agudo demostrados por biopsia se han informado como un factor de riesgo para la aparición de ITU, este hecho se asoció a una dosis acumulada incrementada de esteroides. La medicación inmunosupresora de mantenimiento no se asoció con la presencia de ITU en este estudio (197).

Sin embargo, altas dosis de tacrolimus y micofenolato mofetil se han asociado con replicación del virus BK y nefropatía; y mayor incidencia de enfermedad por citomegalovirus (232). En el estudio de Schmaldienst y col. la terapia inmunosupresora de mantenimiento con azatioprina y prednisona frente a la terapia con ciclosporina y prednisona no parece influir en la tasa de infecciones. El uso de micofenolato mofetil en

combinación con globulina antitimocítica sin esteroides como tratamiento de inducción parece causar menos ITU, probablemente por las menores tasas de rechazo. Los protocolos basados en rapamicina parece que no aumentarían las infecciones bacterianas incluso en combinación con ciclosporina, pero existe una falta de datos al respecto. La metilprednisolona intravenosa para el rechazo agudo podría conllevar más fácilmente el desarrollo de septicemia que los bolos orales de esteroides. Existen datos contradictorios a favor del uso de tacrólimus frente a ciclosporina respecto a las tasas de infección. Los anticuerpos antitimocíticos policlonales o el anticuerpo monoclonal OKT3 se han asociado con mayor riesgo de complicaciones infecciosas. La reexposición a OKT3 se ha asociado con un aumento del número de infecciones bacterianas, alcanzando el 100% con el tercer uso. Comparando la globulina antitimocítica y el OKT3 no se han encontrado diferencias en la incidencia de infecciones bacterianas. El anticuerpo monoclonal antireceptor de la interleuquina 2 parece reducir la tasa de rechazo agudo sin aumentar el riesgo de infección (186). En un estudio de 1.676 trasplantados renales, se observó que los pacientes con complicaciones infecciosas recibían más probablemente inhibidores de la calcineurina, azatioprina, metilprednisolona y anticuerpos monoclonales o policlonales, que los que presentaban menores episodios infecciosos. En el análisis de regresión logística múltiple se observó el uso de micofenolato mofetil y la inducción con anticuerpos antiCD3 y con globulina antitimocítica como factores de riesgo asociados a episodios de infección (154). Los niveles elevados de tacrolimus también han sido estudiados como factor de riesgo de ITU en el estudio de Gozdowska (143). Los regímenes de tratamiento con antimetabolitos (azatioprina o micofenolato mofetil), que predisponen a la supresión de la médula ósea, y la terapia de inducción con anticuerpos de deplección celular, como la globulina antitimocítica, han sido asociados a una mayor incidencia de ITU. También se consideran factores de riesgo los niveles de creatinina plasmática por encima de 2 mg/dl y unas dosis de prednisona mayor a 20 mg al día asociados a una historia de múltiples episodios de rechazo e infecciones virales crónicas (152). Los trasplantados renales tratados con ciclosporina presentaron una incidencia de infección urinaria del 28%, sin embargo, los tratados con FK-506 sólo presentaron un 7% de ITU en otro estudio (202). En un estudio de 500 trasplantados renales, en el análisis multivariante se demostró el uso de azatioprina como factor de riesgo para el desarrollo de ITU (160). Poliomavirus ha sido descrito como causa de nefritis intersticial, principalmente en pacientes en tratamiento con micofenolato mofetil (179). El uso de micofenolato mofetil ha sido identificado como un factor independiente relacionado con el desarrollo de pielonefritis (187). En un análisis retrospectivo, los pacientes en tratamiento con ciclosporina A, prednisolona y azatioprina, así como tras recibir tratamiento de inducción con basiliximab, desarrollaron más ITU (195). Así mismo, se ha observado una mayor frecuencia de episodios de rechazo agudo múltiples en pacientes

tratados con sirolimus, sugiriendo un menor efecto inmunosupresor que podría conllevar un menor riesgo de infecciones oportunistas (218).

Por el contrario, no se encontró relación entre el uso de diferentes inmunosupresores y la presencia infecciones urinarias en el estudio de Memikoğlu y col (203) ni en el de Pazik y col (198). En un estudio español prospectivo multicéntrico tampoco se encontró asociación de la inmunosupresión de los trasplantados renales y la ITU (151). Por otro lado, no se identificó como un factor de riesgo ni el uso de tratamiento de inducción con globulina antitimocítica o anticuerpos del receptor de la interleuquina-2 ni el tratamiento de mantenimiento sin o con corticoides retirados de forma temprana en el estudio de Lee y col (166). Los agentes inmunosupresores tampoco tuvieron influencia en la tasa de ITU en un estudio retrospectivo de 310 trasplantados renales (201). La frecuencia de infección no fue significativamente diferente en el grupo con daclizumab frente al grupo con placebo (266).

El efecto del uso de denosumab en los trasplantados renales se ha estudiado en un ensayo clínico reciente, en el que se estudian 46 trasplantados renales tratados con denosumab, calcio y vitamina D; y 44 tratados con placebo, calcio y vitamina D. Se observaron más episodios de cistitis en el grupo de denosumab, pero no fueron más frecuentes otras infecciones (salvo las cutáneas). Sin embargo la severidad y la duración de las infecciones no fue agravada por denosumab (267).

4.1.4.10.Rechazo agudo y crónico.

El tratamiento del rechazo agudo se suele realizar con bolos de metilprednisolona intravenosos y en segunda línea con globulina antitimocítica (ATG) de 10 a 14 días o muromonab (OKT3) 10 días. En un estudio de 48 trasplantados renales, el 100 % de los pacientes que presentaron episodios de rechazo agudo desarrollaron alguna complicación infecciosa. No se pudo correlacionar la infección urinaria con el rechazo agudo (167). El rechazo agudo supondría un factor de riesgo para el desarrollo de pielonefritis aguda con una odds ratio de 3,84 (1,37-10,79) en otro estudio (217), (152). Se evaluaron 13 artículos con un total de 3.364 pacientes y uno de los factores de riesgo estimados para el desarrollo de ITU fueron los episodios de rechazo agudo (odds ratio de 1,64; Intervalo de Confianza de 95%: 1,11-2,41). La prevención del rechazo agudo al inicio del trasplante necesita una condición inmunosupresora mas intensa. Más del 60% de los pacientes desarrollaron al menos una infección durante el primer año postrasplante (163). Los motivos propuestos para justificar la relación del rechazo agudo y las infecciones urinarias serían el trauma inmunológico asociado con el rechazo del aloinjerto y la intensa supresión inmune de los tratamientos del rechazo con una pobre respuesta inflamatoria del huésped contra la

bacteria como resultado de la terapia antirrechazo. La invasión bacteriana del tracto urinario provocaría la activación local y sistémica de citoquinas como interleuquina (IL) 1, 6 y 8 así como el factor de necrosis tumoral. Existiría una relación bidireccional entre el rechazo y la infección. Se observó que los episodios de rechazo agudo fueron un factor independiente relacionado con el desarrollo de pielonefritis. En los pacientes que presentaban pielonefritis y algún episodio de rechazo agudo, el rechazo agudo ocurría antes de la pielonefritis en el 41%, después en un 29,7% y simultáneamente en el 31%. En este estudio no se pudo demostrar un efecto estimulador o “trigger” de la pielonefritis en la aparición de rechazo agudo (187).

La influencia del rechazo agudo en el desarrollo de ITU no está aclarada. Se ha detectado la infección urinaria más frecuentemente en pacientes que habían experimentado algún episodio de rechazo en algunos estudios (247). El riesgo para desarrollar pielonefritis aguda se ha correlacionado con el número de episodios de rechazo agudo (164). (188). Gołębiewska y col. también observaron como factor de riesgo para infecciones del tracto urinario postrasplante tener algún episodio de rechazo agudo (191). Así mismo, se ha relacionado la presencia de episodios de rechazo agudo con la aparición de infección tuberculosa (225). En un estudio retrospectivo de 28.942 trasplantados renales, el rechazo y la elevación de la creatinina en los primeros 6 meses tras el trasplante fueron significativamente asociados con ITU (190). Los episodios de rechazo agudo demostrados por biopsia fueron un factor de riesgo para la aparición de ITU en otro estudio, este hecho fue asociado a una dosis acumulada incrementada de esteroides (197). En el estudio de Silva y colaboradores en el que analizaron los casos de bacteriemia en mas de 3.300 trasplantados renales, el rechazo agudo fue un factor de riesgo para desarrollar bacteriemia tras los primeros 6 meses postrasplante y posteriormente (208).

Sin embargo, la relación entre ITU y rechazo agudo no se pudo demostrar en otros estudios, como en la revisión sistemática de Vidal y colaboradores (75) y en el estudio de Pazik y col (198). Takai y col. no informaron diferencias en la incidencia de rechazo (68% de los pacientes con ITU frente a 67% de los pacientes sin ITU) y Giral y col. realizaron una observación similar (30% frente a 28%) (163). En la revisión de 1.387 trasplantados renales de Giral y col. no se pudo demostrar que el rechazo agudo aumentase el riesgo de pielonefritis, aunque el 80% de las pielonefritis ocurrieron después de un episodio de rechazo agudo. Esto sugirió a los autores que la pielonefritis estaría asociada a una sobreinmunosupresión y no a un efecto “trigger” para el desarrollo de rechazo agudo, como se había propuesto anteriormente (207). Gozdowska y col. tampoco observaron relación de las ITU con los episodios de rechazo agudo (143), al igual que en los estudios de Ariza-Heredia y col (199), Memikoğlu y col (203), Maraha y col (200) y Papisotiriou

y col (189). En un estudio español prospectivo multicéntrico tampoco se encontró asociación de la ITU en trasplantados renales con el rechazo agudo (151).

En un estudio llevado a cabo entre el año 1972 y el año 1991, con un período de seguimiento mínimo de 5 años, se estudiaron 225 trasplantados renales con rechazo crónico y 351 sin rechazo crónico. Se observó que los pacientes con rechazo crónico tenían más infecciones urinarias por año sobretodo a partir del primer año postrasplante y con un pico máximo a los 3 años. Estos autores concluyen que las infecciones urinarias son un factor de riesgo para el comienzo del rechazo crónico, sin embargo, sólo fueron evaluadas las ITU diagnosticadas antes del comienzo del rechazo crónico. La incidencia de episodios de rechazo agudo fue mayor en el grupo de pacientes con rechazo crónico, sin embargo, esto no fue atribuido al aumento del número de ITU. La correlación del rechazo crónico con las infecciones urinarias sugirió una relación patogénica. El mecanismo por el cual la ITU induciría el rechazo crónico no está aclarado. Por un lado los agentes infecciosos podrían directamente destruir los injertos, mientras que por otro lado los agentes antimicrobianos estimularían la secreción de factores de necrosis tumoral α , interferón γ e interleuquina 6, conocidos por su implicación en el proceso de rechazo crónico (216). El rechazo agudo, las dosis bajas de ciclosporina A (menor de 5 mg/kg/día) al año y las infecciones fueron los principales factores de riesgo para el desarrollo de rechazo crónico en otro estudio, sugiriéndose que el rechazo crónico debía ser el resultado de una inmunosupresión inadecuada o a la producción de citoquinas inflamatorias por la infección (268).

4.1.4.11. Citomegalovirus y otros virus.

Las infecciones oportunistas como las víricas pueden contribuir al estado de la inmunosupresión y con ello predisponer a otras infecciones oportunistas y a un riesgo aumentado de daño del injerto o rechazo. Por ejemplo, citomegalovirus (CMV) puede dañar al órgano sólido trasplantado, contribuir a la replicación mejorada de otros virus y aumentar la susceptibilidad a otras infecciones oportunistas. Los mayores déficits inmunitarios ocasionados por los virus afectan a la presentación del antígeno, la maduración de las células dendríticas y la movilización de leucocitos. Otros efectos mediados por los virus influyen en el ambiente de las citoquinas, los receptores tipo Toll y otros mediadores inflamatorios. Parvovirus B19 produce leucopenia. Otros virus inmunomoduladores son: virus de Epstein Barr, Virus Herpes Humano tipo 6, virus de la Hepatitis C y B (193). Se ha demostrado que la infección por CMV regula positivamente las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I y II en los linfocitos T y en las células del parénquima renal. Este último efecto es probable que sea un fenómeno mediado por citoquinas debido a la regulación positiva de citoquinas

proinflamatorias tales como interferón-g.. Además el producto genético temprano inmediato del CMV comparte una homología de secuencia con el antígeno linfocítico humano DR45. La infección por CMV también bloquea p53 (una importante proteína reguladora del ciclo celular) que puede inhibir la apoptosis y promover la vasculopatía del injerto. Otros posibles efectos indirectos del CMV incluyen la regulación positiva de anticuerpos antiendoteliales (que contribuyen a la lesión vascular del injerto) y la regulación positiva de moléculas de adhesión (por ejemplo, molécula de adhesión intercelular-1), que conduce a una mayor adhesión de los leucocitos del huésped al endotelio del injerto, promoviendo así la lesión y/o el rechazo del aloinjerto (269). Citomegalovirus, por tanto, afecta a los mecanismos de defensa y como consecuencia intensifica la inmunosupresión del paciente, favoreciendo las infecciones del tracto urinario. Por el contrario, la infección bacteriana produce inflamación del tracto urinario y una elevación de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF) que interaccionaría con los receptores alojados en el CMV latente, esto supondría la activación de la replicación del CMV. La seropositividad de citomegalovirus en el donante se ha asociado con mayores tasas de infecciones bacterianas, víricas, parasitarias y fúngicas en el receptor (181). La infección por CMV es la infección oportunista más frecuente en los trasplantados renales. Por otro lado, en la enfermedad por CMV se pierde la habilidad para presentar el antígeno de las células dendríticas lo que predispondría a las pielonefritis, pudiendo justificar el hallazgo de algunos autores de la infección por CMV previa a la pielonefritis. Por tanto, los pacientes con infecciones del tracto urinario inferior e infección por citomegalovirus presentan mayor riesgo de pielonefritis aguda del injerto {Breda, 2017 #696}, (168). La infección por citomegalovirus fue el único factor de riesgo para desarrollar pielonefritis aguda en el estudio de Giral y colaboradores (207). En el estudio de Kamath y col. la enfermedad por citomegalovirus fue un factor independiente para el desarrollo de pielonefritis. La enfermedad por CMV se manifestó después de la pielonefritis en el 67% de los pacientes que habían presentado ambas (187). En el estudio de Gołębowska y col. la infección por citomegalovirus también fue un factor de riesgo de ITU (191) y un factor predictor independiente de ITU (157). En un 46,5% de 129 trasplantados renales analizados en un estudio se diagnosticó la infección por citomegalovirus. Los pacientes con replicación de citomegalovirus tenían un mayor número de complicaciones infecciosas (212) y niveles más elevados de creatinina plasmática (212). Se analizaron 1.470 trasplantados renales (55 de riñón-páncreas) y un 6,7% desarrolló infección por CMV, tres de ellos cursaron con nefritis. Los grupos clásicos riesgo de enfermedad por CMV son: receptores seronegativos con donantes positivos y pacientes en tratamiento con anticuerpos antilinfocitarios. A pesar de las medidas preventivas la incidencia de CMV no ha cambiado en los últimos 10 años (218). En un estudio de 48 trasplantados renales el CMV fue el patógeno oportunista más

frecuente. Se observó una correlación entre la enfermedad por CMV y el rechazo agudo y/o el uso de tacrolimus o micofenolato. La infección por citomegalovirus ocurrió después del tratamiento inmunosupresor adicional para el rechazo agudo en 10 pacientes o durante el uso de tacrolimus o micofenolato en 6 pacientes. Esto fue seguido por infecciones del tracto urinario en los 3 meses postrasplante (167). En trasplantados renales en los que se realizó reconstrucción del tracto urinario previo al trasplante también se observó la enfermedad por citomegalovirus como predictor de ITU (198).

Sin embargo, existe controversia en la relación de la infección urinaria con el CMV. La seropositividad a citomegalovirus no se asoció con ITU en un estudio de 192 trasplantados renales (200). Gozdowska y col. tampoco observaron relación de la ITU con la infección por CMV (143). Al igual que Memikoğlu y col (203) y Ariza-Heredia y col (199).

El adenovirus puede resultar en rechazo agudo por la disminución de la inmunosupresión que suele necesitarse para su tratamiento. Así mismo el aumento de la inmunosupresión como tratamiento del rechazo agudo podría reactivar al adenovirus latente (180).

La infección vírica crónica se ha detectado como un factor de riesgo de infección urinaria tardía (posterior a los 6 primeros meses postrasplante) {Munoz, 2001 #389}. Algunos virus como herpesvirus y poliomavirus pueden por tanto deteriorar la inmunidad del paciente, aumentando así el riesgo de otras infecciones. Se cree que el virus humano herpes 6 (VHH-6) puede promover otras infecciones virales por su efecto inmunomodulador. El virus BK típicamente afecta al injerto renal con nefritis intersticial y estenosis ureteral (270). El virus BK puede causar nefritis intersticial en un 1 a un 8% de los casos, generalmente durante el primer año postrasplante y puede resultar en una tasa de un 50% de pérdida del injerto. El reciente aumento de las infecciones por BK han sido atribuidas en parte al uso de inmunosupresores más potentes y de terapia antirechazo (232). Algunos estudios han detectado mayor incidencia de pacientes con virus de la hepatitis C entre los trasplantados renales con ITU. Esto podría deberse al efecto inmunosupresor añadido de esta infección (169).

4.1.5. Patogénesis.

La interacción entre los factores de virulencia de los microorganismos y los factores de defensa del huésped provoca la aparición de la infección (168).

La virulencia del patógeno ha sido estudiada sobretodo en *Escherichia coli*, cuyo reservorio procede del tracto gastrointestinal, de manera que el microorganismo asciende

por el tracto urinario hasta incluso alcanzar el riñón. Algunos de los factores de virulencia son: antígenos O (superficie celular de la pared), antígenos K (polisacárido capsular, que es antifagocítico), alfa-hemolisinas, colicina V, aerobactina siderofora y fermentación de salicina. Las adhesinas de la superficie bacteriana (pili tipo 2, fimbrias tipo P, adhesivas Gal-Gal y pili asociado a pielonefritis Pap) interaccionan con receptores de las células uroepiteliales (159). Factores de virulencia como las fimbrias tipo P se expresan en la superficie de las bacterias uropatógenicas y facilitan la adhesión al urotelio. *E.coli* que expresan fimbrias tipo P suponen la mayoría de los agentes aislados en pielonefritis de pacientes inmunosuprimidos. Estudios recientes sugieren que los únicos patrones de uropatogenicidad implicados en trasplantados renales de las cepas de *E.coli* son las fimbrias tipo P y los serotipos O:H (217). Se ha demostrado la participación del complejo del receptor lipopolisacárido (CD4 y receptores tipo Toll) de las células vesicales en la respuesta inmune frente a la infección por *E.coli* (271). Las células epiteliales tubulares renales presentan receptores tipo Toll 2 y 4 que detectan componentes bacterianos y coordinan la respuesta inflamatoria a través del factor nuclear kappa B. La estimulación apical de estos receptores estimulan la secreción de factor de necrosis tumoral α (TNF α) y citoquinas (272). Se han detectado niveles bajos del receptor de neutrófilos tipo Toll 4, que controlan la respuesta de la mucosa a *E.coli*, en pacientes con bacteriuria asintomática (224). La interacción entre las estructuras de la pared bacteriana y los receptores de las células epiteliales urinarias provoca la respuesta inflamatoria y evoca la producción de citoquinas proinflamatorias (interleuquina (IL) 6 y 8, factor de crecimiento derivado de plaquetas y TNF α) por las células epiteliales tubulares renales. Los niveles de IL-6 en orina se han detectado elevados en la ITU sintomática y los niveles de IL-8 aumentados en orina en los trasplantados renales con ITU sintomática y con bacteriuria asintomática. IL-8 es uno de los más potentes quimioatrayentes de neutrófilos polimorfonucleares y linfocitos, además de estimular el paso de los neutrófilos del intersticio renal a la luz de los túbulos (papel fundamental en el desarrollo de piuria). Por tanto, se cree que la IL-8 elevada en orina refleja un proceso inflamatorio en el tracto urinario y su determinación permitiría valorar una respuesta inmune dañada (273), (274). Estas citoquinas se activan localmente y sistémicamente en respuesta a la invasión bacteriana del tracto urinario y se han implicado en la patogénesis del rechazo. Los leucocitos polimorfonucleares no tienen receptores para pili tipo P pero sí para pili tipo 1 (que se une a residuos de manosa) facilitando la fagocitosis y limitando la extensión de la infección. Pueden contribuir al daño titular renal de la bacteria, probablemente por la producción de radicales libres de oxígeno entre otros. La producción de anticuerpos específicos amplifica la efectividad de las células fagocíticas y existen dudas acerca de la protección que confiere frente a la reinfección por ese serotipo de bacteria. Además existe infiltración local por los linfocitos T.

Los mecanismos de defensa del huésped contribuyen al estado neto de la inmunosupresión determinado por las enfermedades subyacentes, la terapia inmunosupresora (naturaleza, dosis y duración), la granulocitopenia, la integridad de las barreras mucocutáneas (comprometidas con el trauma quirúrgico, las sondas vesicales, los drenajes y los accesos vasculares), los factores metabólicos (malnutrición proteico-calórica, uremia, e hiperglucemia) y el efecto inmunomodulador de los virus (citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, virus de la hepatitis y virus de la inmunodeficiencia humana). Los factores de defensa individual del huésped pertenecen a 3 categorías: la orina (urea y osmolaridad elevada, alto contenido en ácidos orgánicos, bajo pH y, en varones, sustancias antibacterianas de las secreciones prostáticas), la anatomía y función del tracto urinario; y la respuesta inflamatoria e inmunológica. La orina de pacientes con disfunción renal podría ser menos resistente a la proliferación de patógenos. Habitualmente *Enterobacteriaceae*, entrococos, *Pseudomonas aeruginosa* y las especies de *Candida* no proliferan en orina, la proliferación ocurre cuando las tensiones de oxígeno son bajas o hay lesiones concomitantes como cicatrices tisulares devascularizadas. En el trasplantado renal, cuando no se ha detectado una arteria accesoria y existe una zona renal infartada, se puede observar una pielonefritis recurrente por *Staphylococcus epidermidis*. Estos casos requieren de supresión antibiótica prolongada. La mucosidad urinaria facilita la eliminación de bacterias. Los pacientes añosos y los trasplantados renales tienen menos mucosidad. La flora bacteriana normal (lactobacilli) del introito vaginal, región periuretral y uretra previene la adherencia de uropatógenos bacterianos y especies de *Candida*. Por ello, en mujeres postmenopáusicas el uso de estrógenos crea un ambiente favorable para el crecimiento de lactobacilli. El uso de espermicidas también puede erradicar lactobacilli conllevando un riesgo aumentado de ITU. El uso de antimicrobianos de amplio espectro tiene el mismo efecto. Las alteraciones del revestimiento mucopolisacárido de la mucosa vesical por catéteres, instrumentación o cálculos provocan una vía de entrada de microorganismos. El uso prolongado de catéteres aumenta la habilidad de los patógenos para adherirse a las células del uroepitelio. La secreción urinaria y vaginal de antígenos de grupo sanguíneo inhibe el acceso de las adhesinas bacterianas a sus receptores. Un 25% de la población son no secretores, lo que se ha asociado con ITU de repetición. La ectasia urinaria aumenta la incidencia de ITU por la obstrucción del flujo urinario con mayor riesgo de bacteriemia y shock séptico por la alta presión a la que se encuentran los microorganismos. En el trasplantado, el trauma quirúrgico de la operación y el trauma inmunológico e inflamatorio de la terapia antirechazo hace más susceptible al paciente frente a la infección. Además de las características intrínsecas de un trasplante normal se pueden añadir otras patologías urológicas como vaciados vesicales incompletos, reflujo

vesicoureteral u obstrucción urinaria, lo cual afecta a la severidad de la ITU. En los tres primeros meses tras el trasplante, debido a la inmunosupresión intensa, la ITU se ha asociado más frecuentemente con pielonefritis, bacteriemia y alta tasa de fracaso del tratamiento. Posteriormente esto disminuye a no ser que existan anomalías del tracto urinario concomitantes. Los pacientes con urosepsis tardía se asocian con cálculos a veces en relación con la sutura ureterovesical o con hiperparatiroidismos secundarios. Las cistitis enfisematosas y las pielonefritis ocurren más probablemente en trasplantados diabéticos. Existe evidencia que sugiere una homología entre algunos antígenos de histocompatibilidad y los antígenos de superficie de enterococos. La observación de un ascenso de creatinina plasmática asociado a una pielonefritis nos hace sospechar una implicación de la ITU en el desarrollo del daño del injerto. El citomegalovirus comparte con otros herpes virus la característica de la latencia, lo cual implicaría que el individuo se encuentra infectado de por vida. Un factor clave en la reactivación del CMV es el factor de necrosis tumoral. El TNF puede ser liberado en respuesta al rechazo, el tratamiento con OKT3 del rechazo o por infección (urosepsis). No es poco frecuente la aparición de replicación de CMV de 2 a 3 semanas después de una ITU febril. El componente más importante de la respuesta del huésped es la respuesta celular T citotóxica específica frente al virus. Las pielonefritis en pacientes que reciben tratamiento antibiótico profiláctico debe hacernos sospechar un problema anatómico o funcional (159).

Fishman clasifica las exposiciones epidemiológicas del trasplantado renal en cuatro categorías: infecciones derivadas del donante, derivadas del receptor, nosocomiales y comunitarias. Algunas de las infecciones derivadas del donante que se han descrito son: citomegalovirus, tuberculosis, *Trypanosoma cruzi* y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La transmisión ocurre por bacteriemia o viremia. Los donantes también se infectan de microorganismos nosocomiales que pueden ser resistentes a la profilaxis quirúrgica habitual. Los patógenos del receptor suelen ser: *Mycobacterium Tuberculosis*, parásitos (*Strongyloides stercoralis* o *Trypanosoma cruzi*), citomegalovirus, virus de Epstein Barr, herpes simplex, varicela zoster, hepatitis B o C, VIH o bien, hongos endémicos (*Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* o *Paracoccidioides brasiliensis*). Las infecciones nosocomiales incluyen *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, enterococcus resistente a vancomicina, *candida* resistente a fluconazol, *clostridium difficile*, bacterias Gram-negativas multiresistentes o *Aspergillus*; y las infecciones comunitarias *Aspergillus*, *Nocardia*, *Cryptococcus neoformans* y virus respiratorios (193).

Las infecciones en los trasplantados renales son mayoritariamente debidas a la invasión por organismos oportunistas endógenos (50). En el postoperatorio temprano, las bacterias

son introducidas principalmente a través de las sondas vesicales y debemos considerar la contaminación del injerto procedente del donante, así como la contaminación del líquido de perfusión utilizado para irrigar el injerto. Las infecciones urinarias causadas por *Aspergillus* son habitualmente provocadas por su diseminación hematológica con origen en el injerto renal (186).

Das y colaboradores investigaron el impacto de los polimorfismos en los genes inmunoreguladores innatos del huésped en el desarrollo de infección en pacientes trasplantados renales. En los pacientes con una condición inmunológica disminuida los componentes de la inmunidad adaptativa celular están reducidos, sin embargo, la inmunidad innata y humoral permanecen probablemente estables. De los polimorfismos de un sólo nucleótido que codifican el receptor Fc-gamma, FCGR3A [158V/V] se consiguió correlacionar con la ITU bacteriana; siendo éste un factor predisponente para la misma. El polimorfismo FCGR3A tenía mínimos efectos en la aloreactividad de las células T, y la respuesta de las mismas no difirió en pacientes con y sin ITU. Esto sugería que la susceptibilidad a ITU no se asociaba ni a la sobreinmunosupresión ni a la respuesta aloinmune de las células T (239).

4.1.6.Repercusión.

Los pacientes trasplantados renales presentan mayores tasas de infección del tracto urinario (ITU), hospitalización y fallecimiento debido a septicemia asociada a pielonefritis por bacterias Gram-negativas comparado con pacientes en lista de espera de trasplante (217). La infección bacteriana provoca estancias hospitalarias más largas, mayor riesgo de reintervención y menor aclaramiento de creatinina en los 14 días postrasplante renal (275). La ITU es uno de los motivos más frecuentes de hospitalización y morbilidad en estos pacientes (178). En un estudio danés, la tasa de incidencia de hospitalización por pielonefritis fue de 18,5 por 1000 personas y año de seguimiento del trasplantado renal, observándose un descenso de más del 50% del riesgo de hospitalización por pielonefritis desde el año 1990 hasta el 2009. Esto podría ser debido a la detección precoz de las infecciones y su rápido tratamiento, las mejoras en la profilaxis antibiótica, en la cirugía aséptica y los procedimientos invasivos; la retirada precoz de la sonda vesical, el menor uso de catéteres ureterales o su retirada temprana y el uso de menores dosis de prednisolona (209). En Estados Unidos las infecciones son la segunda causa más frecuente de hospitalización en el primer año postrasplante renal y la primera posteriormente (183), siendo la ITU la infección que más frecuentemente ocasiona hospitalización durante el primer año postrasplante y la neumonía en el segundo y tercer año (181). En el estudio de la Clínica Mayo de Ariza-Heredia y col. los pacientes que requirieron hospitalización debido a ITU fueron un 26% y una pequeña proporción

de pacientes necesitaron cirugía (prostatectomía por prostatitis crónica y nefrectomía del riñón nativo por quistes infectados o pielonefritis xantogranulomatosa). En términos de salud global, la ITU es un problema potencial con aumento de costes, necesidad de hospitalización y empeoramiento de la calidad de vida del paciente (199).

Tzeciak y colaboradores analizaron las visitas a urgencias de 158 trasplantados renales (66%), renopancreáticos, hepáticos, pulmonares y cardíacos durante un período de 18 meses. La infección fue la causa más frecuente de ingreso, siendo la infección urinaria la más común de ellas (43%). Todos los pacientes con infección fueron ingresados (35%), de ellos un 11,7% desarrolló sepsis severa y uno de ellos murió. Estos autores concluyen que existe una alta tasa de hospitalización en trasplantados y que la causa más común de sepsis en trasplantados renales es la infección urinaria, sin embargo, las tasas de mortalidad hospitalaria fueron equivalentes a la población general (1,8%) (276).

Los reingresos hospitalarios precoces (primeros 30 días tras el alta) están asociados con un aumento de la morbilidad y los costes. Se ha descrito una tasa de reingreso hospitalario precoz del 31%, siendo la causa más frecuente los procedimientos sobre el uréter, próstata, vejiga y riñón; y en segundo lugar las infecciones (277). En el estudio de Leal y col. la tasa de reingresos fue del 49%. De estos reingresos, un 65% fue debido a complicaciones infecciosas (62% de ellas por infección urinaria), un 19% por disfunción del injerto y un 16% por complicaciones quirúrgicas. Los factores asociados al reingreso fueron un mayor índice de masa corporal, diabetes mellitus, edad mayor y mayor tiempo de isquemia (172). En otro estudio, las causas más comunes de reingreso precoz fueron las complicaciones quirúrgicas (32,4%), las infecciones (20,1%) y el daño renal agudo o el rechazo agudo (13%). Sólo los reingresos de 2 ó más veces en los 30 primeros días del alta fueron asociados a un 75% de aumento del riesgo de muerte y de más del 100% de aumento de insuficiencia renal censurada por la muerte. Por tanto el reingreso precoz supondría un potencial marcador de peores resultados a largo plazo (278). La tasa de reingresos en otro estudio durante el primer año postrasplante fue del 45,5% (en este estudio un 75,9% de los pacientes eran receptores de donante vivo). La infección fue la causa de reingreso en el 55,5% de los casos. Los factores de riesgo para el reingreso fueron el uso de micofenolato mofetil, el uso de ciclosporina y la infección por citomegalovirus. La ITU fue significativamente más frecuente en el grupo de pacientes con reingreso frente a los pacientes sin reingreso ((279).

Cualquier protocolo de inmunosupresión tiene asociado una tasa elevada de infecciones. Esto tiene un importante impacto socioeconómico por el aumento de las hospitalizaciones con una tasa de mortalidad del 3,5% a las 2 semanas del ingreso. La causa más común de

septicemia es la infección del tracto urinario (40-60% de los casos). El 7% de las ITU se complican por septicemia en trasplantados renales (186). La bacteriemia afecta aproximadamente al 4% de los trasplantados renales y causa una importante morbilidad y mortalidad en esta población. En un estudio retrospectivo de 1.166 trasplantados renales en los que se realizó profilaxis antibiótica y frente a citomegalovirus, la bacteremia fue más frecuente en los pacientes con ITU (12,1%) que en los pacientes sin ITU (2,5%). La ITU se ha detectado como factor de riesgo independiente para el desarrollo de bacteriemia (166). En el estudio de Silva y colaboradores en el que se analizaron más de 3.300 trasplantados renales, la tasa de incidencia de bacteriemia fue del 4,11%. El 62% ocurrió tras los primeros 6 meses postrasplante. El origen de la bacteriemia fue la infección urinaria en el 37,8%. El patógeno más frecuente fue *E.coli* (30%). Los factores de riesgo de mortalidad a los 30 días fueron una puntuación en la escala de evaluación fisiológica aguda y de enfermedad crónica (APACHE) mayor o igual a 20, el shock y el fallo respiratorio (208). El riesgo de bacteriemia asociada a ITU en trasplantados renales es cercano al 12% (224). Hasta un 60% de bacteriemias por microorganismos Gram-negativos han ocurrido debido a ITU en pacientes que no recibieron profilaxis antibiótica (159).

La infección actuaría como un estímulo de una respuesta inmunoestimuladora de aloantígenos, lo cual aumentaría el riesgo de rechazo agudo (222). En otro estudio, el rechazo agudo no ocurrió más frecuentemente en los pacientes con ITU tratadas. Sin embargo, se ha detectado una asociación de las ITU no tratadas con un riesgo elevado de rechazo agudo (166). La infección del tracto urinario por adenovirus puede resultar en la pérdida del injerto por nefropatía y rechazo agudo e incluso en la muerte por diseminación sistémica y fallo multiorgánico (180). Antes del año 1980 la tasa de mortalidad de los trasplantados renales con alguna complicación infecciosa en el primer año postrasplante se acercaba al 50%. La tasa de mortalidad al año por infección ha disminuido a menos del 5% en estos pacientes, gracias a los avances quirúrgicos, la preservación de órganos, los cuidados postoperatorios, la evaluación pretrasplante junto con la vacunación, la profilaxis antibiótica, los inmunosupresores más selectivos y las prácticas de control efectivas de la infección y el citomegalovirus (171). El riesgo mayor de infección que puede afectar a la vida ocurre entre el primer y el sexto mes postrasplante por la terapia antirechazo (146).

Las complicaciones infecciosas son la principal causa de mortalidad en el primer año postrasplante de órgano sólido (212) y la segunda causa de muerte en los trasplantados renales (203). En Reino Unido la principal causa de muerte es la infección seguida de cáncer y enfermedad cardiovascular (183). En el estudio de Linares y colaboradores se

analizaron las causas de mortalidad entre 1.218 trasplantados renales (un 15% doble de riñón-páncreas), y fueron informadas como: cardiovascular un 38%, infecciosas un 29%, cáncer un 12%, otras causas un 10,5% y desconocido un 10,5%. La mortalidad relacionada con la infección fue por sepsis en un 35%, neumonía bacteriana un 18%, infección bacteriana abdominal un 4%, infección viral invasiva un 24% e infección fúngica invasiva un 18%. Las infecciones fueron las causas más frecuentes de mortalidad en pacientes por encima de 75 años que recibieron un trasplante renal. La gran mayoría de las muertes ocurrieron entre el primer y el tercer mes después del trasplante, especialmente para las infecciones, mientras que el número de muertes después de 2 años después del trasplante fue bajo. Comparando los períodos de tiempo del año 1995 al 1999 con el año 2000 al 2004, la mortalidad relacionada con infección bacteriana se mantuvo estable, mientras que la mortalidad relacionada con infección vírica disminuyó y aumentó la mortalidad relacionada con la infección fúngica. Hoy en día, las infecciones bacterianas siguen siendo la causa más frecuente de mortalidad relacionada con la infección entre los receptores de trasplante renal. La aparición de bacterias multirresistentes nosocomiales en los últimos años puede ser un factor que empeora el pronóstico de estas infecciones por fallo de la terapia empírica y requerimiento de terapia antibiótica de segunda línea con una alta frecuencia de nefrotoxicidad. En la última década, la mortalidad relacionada con la infección entre los receptores de trasplante renal no ha disminuido (219), (278)

Aunque la mortalidad relacionada con la infección en el primer año postrasplante ha sido reducida a menos del 5%, estas complicaciones siguen siendo amenazas serias para el resultado exitoso del trasplante renal. La mortalidad debida a infecciones supone la segunda causa de fallecimiento después de las complicaciones cardiovasculares en los trasplantados renales. Las infecciones que ponen en riesgo la vida como la fúngica o la infección por citomegalovirus requieren un manejo riguroso de la terapia inmunosupresora para evitar consecuencias letales (242). Se realizó un análisis de 1.738 trasplantados renales, 192 de los cuales presentaron algún episodio de candiduria. *Candida glabrata* fue el patógeno más común identificado. Las curvas de Kaplan-Meier revelaron que las tasas de supervivencia a 60 días, 90 días y acumuladas fueron significativamente diferentes entre los pacientes con y sin candiduria. No hubo diferencias en la tasa de supervivencia durante los primeros 30 días después del trasplante. La candiduria se eliminó en el 77% de los casos. Se realizó un análisis de regresión de Cox que reveló que los pacientes con candiduria fueron 3 veces más propensos que los pacientes sin candiduria a morir ((hazard ratio o razón de riesgo=3; $p<0,05$). El tratamiento de candiduria no se asoció con una mejor tasa de supervivencia (280). Las infecciones fúngicas invasivas son las infecciones oportunistas que se han asociado a las mayores tasas de mortalidad y morbilidad, alcanzando la mortalidad entre un 50% a un 75% en

algunos estudios (182). En un estudio portugués donde se identificaron 45 infecciones fúngicas invasivas se detectó una mortalidad del 33% (15% para candidiasis, 45% para aspergillosis, 71% para criptococosis y 0% para micosis subcutáneas). De los 6 pacientes que sobrevivieron un 14% inició hemodiálisis (183). Las infecciones fúngicas producen las mayores tasas de mortalidad por infección dado que el diagnóstico es difícil, los tratamientos pueden ser subóptimos y puede que se requiera la disminución de la inmunosupresión. La enfermedad invasiva por *Candida* se ve favorecida por la inmunidad celular disminuida, la disfunción de los neutrófilos, la diabetes mellitus, el uso de antibióticos, la presencia de vías centrales o catéteres vesicales, la duración de la estancia en unidades de cuidados intensivos y la infección por citomegalovirus. Respecto a los virus, la familia de herpes virus puede producir destrucción del tejido y su capacidad inmunomoduladora aumenta el riesgo de infecciones oportunistas y daño del injerto (171).

En un estudio de 954 trasplantados renales un 3,6% falleció a consecuencia de alguna complicación infecciosa (147). En otro estudio de 1.676 trasplantados renales, el número de fallecimientos en los pacientes con episodios infecciosos fue del 7,9% respecto al 1,9% en el grupo que no presentó complicaciones infecciosas (154). Hasta un 15% de los trasplantados renales fallecen por infecciones oportunistas (50). La mortalidad asociada a bacteriemia en estos pacientes ronda el 11% durante el primer mes postrasplante (224). En un análisis retrospectivo de 152 trasplantados renales, un 2,8% falleció debido a urosepsis (195). En los trasplantados renales con pielonefritis, la mortalidad a los 90 días fue del 1,5%. Una vez censurados los primeros 90 días de seguimiento, el riesgo combinado de pérdida de injerto y muerte aumentó a un 45% en pacientes con un episodio de pielonefritis (209). Se realizó un estudio de 28.942 trasplantados renales con seguro médico Medicare en Estados Unidos, la ITU tardía fue asociada de forma independiente (tras descartar otras complicaciones infecciosas y la causa cardiaca) con un riesgo aumentado de muerte y de pérdida del injerto. La supervivencia del paciente acumulada tras ITU fue del 87% al año, del 81% a los 2 años y del 76% a los 3 años. La supervivencia del injerto acumulada tras ITU fue del 84% al año, del 78% a los 2 años y del 73% a los 3 años. La ITU con hospitalización asociada fue significativamente relacionada con un mayor riesgo de pérdida del injerto. La infección como causa de pérdida del injerto ocurrió en el 6,5% de los pacientes frente al 5% de las pérdidas del injerto no relacionadas con ITU (190). La mortalidad global asociada a infecciones en un estudio iraní fue del 3,5% (149). La mortalidad asociada a complicaciones infecciosas fue del 2,6% en un estudio de 192 trasplantados seguidos durante 1 año, en el que un 71% presentó al menos un episodio infeccioso (ITU ocasionó el 61% de los casos de infección). No se realizó profilaxis antibiótica previa (200). En un estudio turco con un seguimiento de 20 años de

135 trasplantados renales, en su mayoría de donante vivo, la tasa de mortalidad global fue del 7,4% y el shock séptico fue la causa más común de fallecimiento (80%) (281).

Sin embargo, en un estudio de 285 trasplantados renales no existieron fallecimientos ni pérdidas del injerto debido a la infección urológica (210). En general, las infecciones urinarias en los trasplantados de órgano sólido no se deberían asociar a un aumento de la mortalidad, ya que la mayoría son cistitis que responden al tratamiento antimicrobiano. No hay consenso sobre el impacto en la supervivencia del injerto (75). En un estudio español prospectivo multicéntrico la ITU bacteriana no se asoció a pérdida del injerto o a una mayor mortalidad en los receptores de órgano sólido (151). En otro estudio de 500 trasplantados renales seguidos una media de 42 meses no se objetivó aumento del riesgo de pérdida del injerto renal debido a ITU pero sí una mortalidad aumentada con una odds ratio de 3,5 (1,68-7,23 con un intervalo de confianza del 95%). Fallecieron 10 pacientes, un 43% por sepsis, un 22% por tumores malignos y un 17% por eventos cardiovasculares. Si el patógeno presente era *Pseudomonas* el riesgo de muerte durante el seguimiento se incrementaba significativamente (160).

La presencia de cepas multiresistentes se ha asociado a una estancia hospitalaria prolongada, mayores costes sanitarios y un aumento de la mortalidad. Cuando se instaura una terapia antibiótica inicial adecuada estas infecciones no afectan a los resultados del paciente y los costes (282). Gozdowska y col. estudiaron 107 trasplantados renales con infección del tracto urinario, con un seguimiento de 12 meses. El porcentaje de cepas multiresistentes fue del 31%. La tasa de tratamiento con carbapenemas fue del 20,5%. La bacteriuria asintomática fue diagnosticada en el 13% de los pacientes, el 37% sufrió pielonefritis y urosepsis el 16% (143). El aumento de las resistencias antimicrobianas conlleva la aparición de cepas multiresistentes y una mayor incidencia de fallos de tratamiento y reinfección (217). Pilmis y colaboradores observaron una prevalencia de ITU por *Enterobacteriaceae* productora de beta-lactamasa de espectro extendido (BLEE) en trasplantados renales del 47%. Un 41% experimentó una recidiva de la ITU asociada con dos factores: la edad avanzada y la bacteriuria persistente a las 48 horas de iniciar el tratamiento antibiótico adecuado (283). Rodrigues dos Santos y col. investigaron 25 infecciones urinarias y 9 infecciones de la herida quirúrgica por *Enterobacteriaceae* resistente a carbapenem ocurridas por primera vez tras el trasplante renal en 428 pacientes. Tras el fin del tratamiento con polimixina se observó una mejoría de la función renal, no observado tras el tratamiento con aminoglucósidos. El 85% de las infecciones por *Enterobacteriaceae* resistente a carbapenem ocurrieron en los primeros 90 días postrasplante. La tasa de resistencia a ciprofloxacino fue del 87%. Todo los casos de infecciones urinarias se curaron (tasa de recurrencia del 16%) y 7 de los 9 casos de

infección de herida quirúrgica tuvieron resultados negativos (nefrectomía o muerte), poniendo de manifiesto su alta morbilidad y mortalidad. Los pacientes con fiebre tenían mayor riesgo de fracaso del tratamiento (284). En el análisis de Ooms y col; de 417 trasplantados renales, se detectaron un 24% de *Enterobacteriaceae* resistente a ciprofloxacino y un 86% a trimetoprim/sulfametoxazol. Además hay que tener en cuenta la resistencia intrínseca de *Staphylococcus* y *Enterococcus* a ciprofloxacino (175). Se ha detectado una tasa de mortalidad a los 30 días asociada a ITU por *Klebsiella pneumoniae* productor de carbapenemasa del 25% en pacientes trasplantados de órgano sólido (285). En un estudio de 867 trasplantados renales, un 32% desarrolló ITU de repetición. La ITU de repetición fue causada por *Klebsiella pneumoniae* productora de beta-lactamasa de espectro extendido (31%), seguida de *Escherichia coli* no productora de beta-lactamasas de espectro extendido (15%), *Pseudomonas aeruginosa* resistente a múltiples fármacos (14%) y *E. coli* productora de beta-lactamasas de espectro extendido (13%). El primer o el segundo episodio de ITU causada por microorganismos multirresistentes fue una variable asociada de forma independiente con la recaída de la ITU (286). En el estudio retrospectivo de Winters y col. 20 trasplantados de órgano sólido (17 trasplantados renales) presentaron infección por *Escherichia coli* o *Klebsiella pneumoniae* productor de beta-lactamasas de espectro extendido. El 85% recibió una antibioticoterapia empírica inadecuada, incluido ciprofloxacino o piperacilina/tazobactam. El sitio de infección más común identificado en esta población fue el tracto urinario (14 trasplantados de 20). Entre los pacientes con infecciones de repetición, el 75% recibió una terapia empírica inadecuada después del reingreso. La muerte de un paciente ocurrió durante el período de estudio. Las infecciones causadas por estos organismos pueden afectar negativamente los resultados de los pacientes; se han asociado con mayores tasas de fracaso del tratamiento y mortalidad relacionada con la infección, aumentan los costes relacionados con la atención médica y prolongan la hospitalización (287). La multiresistencia se ha correlacionado con la profilaxis antibiótica, la terapia inmunosupresora y las transfusiones. *Klebsiella pneumoniae* productor de carbapenemasas (KPC) resistente a múltiples fármacos e incluso resistente a todas las clases disponibles pueden ser la fuente de callejones sin salida terapéuticos, ya que no se esperan nuevas moléculas anti-Gram-negativas en un futuro próximo. Es indispensable el uso cuidadoso y conservador de antibióticos combinado con buenas prácticas de control. Se deben implementar estrictas medidas de control de infecciones para evitar una mayor propagación de bacterias productoras de KPC. Los factores de riesgo de infección por KPC son la estancia hospitalaria prolongada, el ingreso en unidades de cuidados intensivos, el uso de dispositivos invasivos, hemodiálisis, inmunosupresión y la administración de múltiples antibióticos antes de un cultivo inicial (288). Otros factores que aumentan la resistencia antibiótica son la instrumentación del tracto urinario, las presiones para elegir un

antibiótico u otro y la frecuente exposición al sistema sanitario. Se ha informado una tasa de bacteriuria por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemas en trasplantados renales del 1,1%. Respecto a la bacteriuria por KPC los factores que se asociaron a su aparición de forma independiente fueron la duración del ingreso en el momento del trasplante, la diabetes mellitus y la administración reciente de antimicrobianos distintos de trimetoprim-sulfametoxazol. La bacteriuria por KPC se asoció con un aumento de la mortalidad respecto a la bacteriuria por *K. pneumoniae* susceptible a carbapenem (30% frente a 10%) pero no con la pérdida del injerto. Los episodios tratados de bacteriuria KPC tenían menos probabilidades de lograr el aclaramiento microbiológico (83% frente a 97%) y más probabilidades de recurrencia dentro de los 3 meses (50% frente a 22%) (289). El aumento de las resistencias a antibióticos se refleja en el estudio de Origüen y col. en el que comparan urocultivos de trasplantados renales de dos cohortes: una de 189 pacientes de 2002 a 2004 con un seguimiento de 36 meses, en la cual se trataban todos los episodios de bacteriuria asintomática durante 7 a 10 días, y otra de 115 pacientes de 2011 a 2013 con un seguimiento de unos 26 meses en la que sólo se trató la bacteriuria asintomática los 2 primeros meses postrasplante, posteriormente se aleatorizaban en el contexto de un ensayo clínico en el que se trató a la mitad de los pacientes. La bacteriuria asintomática fue la infección más frecuente en ambas cohortes. Las tasas de *E.coli* y *Streptococcus agalactiae* fueron mayores en la primera cohorte, y las de *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter cloacae* eran superiores en la segunda. En cuanto a las infecciones urinarias sintomáticas la única diferencia significativa fue el notable aumento de las pielonefritis por *Klebsiella pneumoniae* en la primera cohorte. Las tasas de resistencia a penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos, fluorquinolonas, trimetoprim-sulfametoxazol y carbapenemas en cepas de *Enterobacteriaceae*, fueron superiores en la segunda cohorte. Esto hace reflexionar sobre la efectividad de los protocolos de profilaxis antibiótica usados habitualmente. También fueron mayores en la segunda cohorte las tasas de multiresistencia (69% de las ITU sintomáticas), beta-lactamasas de espectro extendido (38% de las ITU sintomáticas) y carbapenemasas (1,8% de las ITU sintomáticas). Fosfomicina fue el único antibiótico que mantuvo significativamente su actividad en las dos cohortes contra *Enterobacteriaceae*. En la segunda cohorte, en un 15% de los gérmenes aislados las únicas alternativas de tratamiento vía oral fueron fosfomicina y nitrofurantoína y en un 3% no eran sensibles a agentes orales. Las tasas de carbapenemasas y betalactamasas de espectro extendido han aumentado en *Klebsiella pneumoniae* hasta un 13,4% y 54,5% respectivamente (290). En el estudio de Korth y col. *Klebsiella spp* mostró un aumento de la resistencia a trimetoprim/sulfametoxazol del 19%, a ciprofloxacino del 15% y ceftazidima del 17% (176).

En un estudio americano de costes se observó que los costes de un trasplante renal sin complicaciones asociadas fue de aproximadamente 100.000 dólares por los primeros 90 días de cuidados. La sepsis postrasplante cuesta a las aseguradoras 48.000 dólares y las complicaciones urinarias se han asociado con unos costes adicionales de 28.000 dólares (291).

4.2.Diagnóstico.

4.2.1.Diagnóstico pretrasplante.

En el diagnóstico inicial debemos tener la información adecuada acerca del donante. En el donante vivo es posible tratar la infección activa y retrasar el trasplante hasta que esta situación esté resuelta. En el *screening* del donante vivo se debe recoger la historia médica (infecciones previas, vacunas, viajes, exposiciones ocupacionales y conductas de riesgo) y social, el examen físico, estudios de laboratorio (serologías), test de la tuberculina y pruebas de imagen (tomografía axial computerizada de vías urinarias y abdomen). En el *screening* del donante cadáver el margen de tiempo para el diagnóstico suelen ser horas, se realizan serologías y se recoge la historia previa social y médica. Toda la información previa de constantes, cultivos y pruebas de imagen pueden ser de utilidad. No es necesario el tratamiento previo de una infección localizada fuera del injerto en el donante, salvo la meningitis. Los órganos de donantes con una tuberculosis activa o una infección fúngica sistémica activa no deben ser utilizados. El *screening* de parásitos se realiza en zonas endémicas (292).

La detección de infecciones del donante es también limitada por la tecnología disponible y el tiempo en que los órganos son viables. Generalmente se realiza serología del donante, pero en ocasiones no ha ocurrido aún la seroconversión. El diagnóstico en el donante debe incluir la investigación del virus de Epstein Barr, virus de inmunodeficiencia humana, citomegalovirus, herpes simplex, varicela zoster, hepatitis B y C. Se realizará cultivo de orina y sangre; y radiografía de tórax. En sitios endémicos debemos realizar *screening* del virus del Nilo Occidental, enfermedad de Chagas y estrongiloidiasis; así como uso de técnicas especiales basadas en exposiciones recientes y factores epidemiológicos (293).

Ante una infección en un paciente trasplantado debemos considerar las serologías y cultivos del donante y del receptor antes del trasplante, las infecciones endémicas y las actividades diarias (viajes, agua, jardinería, contacto con animales, preparación de la comida...) (193). Sin embargo, en el documento de consenso del Grupo de Estudio de la Infección en Trasplantados (GESITRA), los cultivos antes del trasplante no serían necesarios en el receptor pero sí en el donante vivo para su tratamiento previo (75).

En el abordaje previo del receptor se realizará la prueba de la tuberculina, tratamiento de las infecciones activas y se administrarán consejos sobre prevención al paciente y a su familia (higiene de manos, manipulación de alimentos, exposiciones ambientales y mascotas) (292). Debemos realizar la historia de vacunación. El uso de test moleculares o basados en proteínas podría mejorar la seguridad del trasplantado (293). Se han descrito casos de nefropatía tuberculosa y nefritis intersticial granulomatosa, por ello es importante el *screening* de la tuberculosis. La prueba de la tuberculina o prueba cutánea de derivado proteico purificado (PPD) no se considera útil para el *screening*, sin embargo, la quimioprofilaxis con isoniazida suele basarse en esta prueba (225).

El impacto de las infecciones puede ser reducido por el *screening* pretrasplante del donante y receptor, las vacunaciones y la profilaxis postrasplante (294).

4.2.2. Diagnóstico postrasplante

En la anamnesis del paciente trasplantado renal debemos incluir la revisión estricta de toda su medicación y cómo la toma (inmunosupresores y antibióticos sobretodo). Se debe tener una idea del estado neto de la inmunosupresión de cada paciente. El estado neto de la inmunosupresión hace referencia a los factores que contribuyen al riesgo individual de infección. Esto está determinado por la dosis, duración y secuencia de los tratamientos inmunosupresores (193). El estado neto de la inmunosupresión también se refiere al tratamiento para prevenir el rechazo, el trauma quirúrgico, la presencia de catéteres, los factores metabólicos como la hiperglucemia y las infecciones víricas inmunomoduladoras (256). Por tanto, debemos evaluar el riesgo concreto de infección del paciente, los trasplantados con mayor riesgo de infecciones son aquellos con terapia de inducción con deplección linfocitaria, bolos de corticoides, plasmaféresis, rechazo agudo precoz, disfunción del injerto, infección latente en donante o receptor; o complicación quirúrgica (293); así como el contexto del paciente. Las infecciones adquiridas en la comunidad suelen ser más graves (como adenovirus diseminado) y los microorganismos nosocomiales suelen ser patógenos resistentes a antibióticos (193).

La clínica de las infecciones urinarias sintomáticas en el trasplantado renal es similar al resto de la población, en el caso de cistitis: frecuencia, urgencia, disuria, hematuria y/o dolor suprapúbico; y en el caso de pielonefritis (del injerto o riñón nativo): fiebre, hematuria y/o dolor. Debemos establecer la tensión arterial, la frecuencia cardíaca y realizar un análisis de orina. El examen físico incluirá la exploración abdominal, pélvica, genital y/o rectal (154). En el estudio de la Clínica Mayo de Ariza-Heredia y colaboradores la sintomatología más frecuente en los pacientes trasplantados renales con ITU fue: disuria en un 35%, fiebre en el 27%, dolor en el injerto en el 15% y malestar

general en el 7% (199). En un estudio pakistaní de 200 trasplantados renales de donante vivo, 66 de ellos presentaron al menos un episodio de ITU y los síntomas fueron: fiebre (44%) y disuria con dolor en el flanco (12%). Un 44% de los pacientes estaba asintomático (221). La presentación de la ITU suele ser, si no tenemos en cuenta la bacteriuria asintomática, cistitis en un 82% de los casos y pielonefritis en el 18% restante (151). La ITU por adenovirus puede producir macrohematuria, disuria y fiebre. La media de duración de la enfermedad son 15 días.

Los valores de la creatinina plasmática pueden verse temporalmente deteriorados pero sin diferencias significativas antes y después de la infección urinaria. Ante un ascenso de la creatinina plasmática se debería descartar una pielonefritis aguda. Por tanto, dado que las pielonefritis agudas del injerto en el contexto de un fallo renal agudo podrían enmascarar la clínica de rechazo agudo, algunos autores recomiendan realizar una biopsia renal si la función renal no se normaliza tras el tratamiento antibiótico o si hay un aumento de la creatinina plasmática tras un corto período desde la pielonefritis (222). La biopsia renal es la única herramienta robusta para distinguir entre pielonefritis y rechazo agudo. Es importante excluir la presencia de infección por citomegalovirus (CMV) y virus BK en estos casos (154).

Existen varias causas de fiebre en el trasplantado: rechazo agudo, reacción medicamentosa, desorden autoinmune e infección (193). La pielonefritis del injerto es una complicación seria y puede cursar sin dolor debido a la pérdida del órgano de sus conexiones nerviosas (186). Una de las peculiaridades de los pacientes trasplantados renales es la respuesta inflamatoria disminuida con el consecuente curso de las infecciones de forma oligosintomática, su rápido desarrollo (a pielonefritis, bacteriemia y sepsis urinaria) y frecuente recurrencia.

Por otro lado, los síntomas de una infección fúngica invasiva son inespecíficos y la fiebre puede estar ausente. Los órganos habitualmente involucrados son el tracto urinario, la vía aérea superior, los pulmones, los senos paranasales, la piel, la arteria aorta y el sistema nervioso central. El retraso en el diagnóstico puede conllevar la aparición de complicaciones como abscesos perinéfricos, bolas fúngicas, arteritis renal con aneurismas, etc.

Las mismas definiciones y criterios diagnósticos para las infecciones del tracto urinario (ITU) que en la población general pueden ser aplicadas para los pacientes trasplantados renales, excepto que las infecciones urinarias sintomáticas deben ser consideradas como complicadas. No existen pruebas diagnósticas que distingan inequívocamente infección

de colonización. La utilidad del examen de esterasa leucocitaria y nitritos mediante tira reactiva no ha sido demostrada en trasplantados renales. Es imprescindible la buena toma de la muestra para cultivo: limpieza de glande o periné y tomar la muestra de la mitad de la micción en un recipiente estéril. En los pacientes en los que esto no se pueda realizar debemos considerar el cateterismo limpio para extraer la muestra de orina. Ante la presencia de catéter vesical permanente debemos retirarlo y coger la muestra de la mitad de la micción o de un nuevo catéter. En las infecciones del postoperatorio inmediato debemos considerar la realización de cultivo del líquido de preservación del injerto renal (152). Algunos centros envían muestras para cultivo del líquido de conservación utilizado en el injerto en el caso de sospecha de infección urinaria precoz.

El diagnóstico de ITU requiere una bacteriuria de 10^5 ó más unidades formadoras de colonias por mililitro de orina en una muestra recogida adecuadamente (requiere un cultivo de orina para confirmar la infección) (217). En algunos artículos se ha definido la ITU como la presencia de bacteriuria significativa, síntomas y piuria mayor de 10 leucocitos por microlitro de orina (273). La bacteriuria en mujeres se define por las guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas de 2005 (IDSA) como dos muestras de orina de micción limpia con un aislamiento mayor o igual a 10^5 formadoras de colonias por mililitro de orina, a diferencia de un único análisis positivo para el diagnóstico en el varón. También se define bacteriuria como el aislamiento de un sólo organismo en recuentos cuantitativos o de más o igual a 10^2 unidades formadoras de colonias por mililitro conseguido mediante cateterización uretral (224). Algunas bacterias como *Staphylococcus saprophyticus* tienen largos tiempos de generación. Es raro encontrar más de 10^2 - 10^3 unidades formadoras de colonias por mililitro aún siendo patógenas. Cuando se evalúa la bacteriuria, la producción urinaria, el tipo de patógeno y el tiempo de generación bacteriana deben ser considerados al decidir la necesidad y la modalidad del tratamiento antibiótico (186). Es frecuente en trasplantados renales encontrar infecciones por flora mixta y la leucocituria podría estar ausente (145). Las infecciones en trasplantados renales, por tanto, son difíciles de diagnosticar (293). Se evaluaron trasplantados renales asintomáticos con bacteriuria en un estudio alemán; no todos presentaron leucocituria (un 30% de las mujeres y un 15% de los varones), sugiriéndose que el análisis urinario podría no descartar la infección urinaria (204).

Además, se debe considerar la presencia de *Mycobacterium tuberculosis* y poliomavirus BK (75). Las guías clínicas del grupo de trabajo para la mejora de los resultados globales de la enfermedad renal (KDIGO) recomiendan el *screening* del virus BK mensualmente en los primeros 3 a 6 meses postrasplante, cada 3 meses hasta el final del primer año postrasplante, cuando exista un aumento inexplicado de la creatinina y tras un tratamiento

para el rechazo agudo .El diagnóstico del poliomavirus BK se establece mediante su determinación en sangre, orina o tejido renal; anticuerpos antivirales BK o amplificación de ácidos nucleicos en orina y sangre. La infección por el poliomavirus BK se asocia a nefropatía, estenosis ureteral y cistitis hemorrágica. El 50% de los pacientes que desarrollan viremia BK lo harán en los 3 primeros meses postrasplante. Respecto a la detección de fusariosis, a excepción de las especies de *Candida*, los microorganismos responsables son difíciles de aislar en sangre. Sin embargo, en orina y líquido cefaloraquídeo se pueden aislar algunas especies como *Histoplasma*, *Blastomices* y *Criptococcus* (294). También se deben realizar determinaciones de citomegalovirus. Se ha estimado en Estados Unidos que entre un 60% y un 70% de la población general ha presentado alguna infección por citomegalovirus. Por tanto, la mayoría de donantes y receptores de un injerto renal tendrían una infección latente en el momento del trasplante (en linfocitos T, células polimorfonucleares, tejido vascular endotelial y células epiteliales renales) (270)

Se ha tratado de establecer si el uso rutinario de cultivos de orina al mes postrasplante como *screening* de bacteriuria asintomática tiene utilidad en el trasplantado renal. En un estudio de 171 trasplantados renales la tasa de bacteriuria asintomática al mes del trasplante fue del 24%, todos los episodios fueron tratados. La supervivencia del injerto y del paciente al año fue similar en pacientes con y sin bacteriuria asintomática, sin embargo, en los pacientes con bacteriuria se observó una mayor tendencia a ser hospitalizados por infección urinaria en el primer año. Dado que la bacteriuria asintomática fue mas frecuente en mujeres y receptores de donante cadáver, estos grupos serían buenos candidatos para realizar *screening* y así evitar excesiva vigilancia en otros pacientes menos susceptibles (230).

Las pruebas diagnósticas iniciales ante la sospecha de ITU incluyen: cultivos de sangre y orina, analítica de sangre y ecografía del tracto urinario nativo y del injerto con medición del residuo postmiccional. Otras pruebas que ayudan al diagnóstico de exclusión son: la citología de orina, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en sangre y orina, la biopsia renal (en caso de alteración de la función renal; observándose nefritis tubulointersticial), la cistoscopia (cistitis hemorrágica) e incluso la tomografía axial computerizada o resonancia magnética nuclear de abdomen y pelvis (ureteritis y pielonefritis retrógradas). La detección del adenovirus puede ser infradiagnosticada por los análisis (secuenciación genómica) que detectan algunos tipos del virus y no otros (180).

En el caso de sospecha de daño renal se puede solicitar un renograma estático (con ácido dimercaptosuccínico, DMSA) o dinámico si se sospecha obstrucción ureteral del injerto (con mercaptoacetiltriglicina, MAG3). Ante la sospecha de litiasis urinarias se solicita una radiografía y/o tomografía axial computerizada de riñón, uréteres y vejiga. Si existen quistes complicados estaría indicado solicitar tomografía axial computerizada con contraste y si están infectados combinada con tomografía con emisión de positrones; también resulta de ayuda en la enfermedad poliquística renal la gammagrafía con Galio. Para valorar la uretra y/o vejiga se puede utilizar la cistoscopia. En el caso de sospecha de disfunción vesical u obstrucción urinaria ayudaría el estudio urodinámico y si la sospecha es de reflujo vesicoureteral una cistografía miccional seriada (154).

En pacientes que están recibiendo profilaxis antibiótica, la presencia de una ITU sensible al tratamiento profiláctico sugeriría la posibilidad de algún problema anatómico o funcional que conlleve la ectasia de la orina en el tracto urinario o la presencia de un cuerpo extraño (179). En el caso de ITU de repetición se recomienda realizar medición del residuo postmiccional, considerar la posibilidad de reflujo vesicoureteral, estenosis de la unión pieloureteral, cálculos urinarios, vejiga neurógena, quistes infectados, reservorios microbianos o prostatitis. Se deberá solicitar una ecografía y/o tomografía axial computerizada (TAC) sin contraste inicialmente, y si no se observan anomalías estructurales realizar una cistouretrografía miccional. En el caso de no existir reflujo vesicoureteral estaría indicado un estudio urodinámico para determinar la presencia de obstrucción del flujo urinario o disfunción vesical (152), (145).

En un estudio de 307 trasplantados renales se identificó un 18% de ITU de repetición (ITUr) en el postrasplante tardío (posterior a los 6 meses postrasplante). Consideraron infección recurrente a la presencia de 3 ó más cultivos positivos al año, en la mayoría de los casos de curso asintomático. De los 56 pacientes con ITUr, 32 aceptaron realizarse un estudio mediante Tomografía Computerizada por Emisión de Fotón Único (SPECT) con Tecnecio-99m-ácido dimercaptosuccínico (DMSA) a los 3 meses del cultivo positivo y cistouretrografía miccional. En las infecciones de repetición se observó un patrón típico en la tomografía con uno o más defectos corticales, en la nefropatía crónica del injerto se encontró una cortical con superficie irregular y en la oclusión vascular un defecto segmentario extenso correspondiente al área desvascularizada. Se observó que un 75% de estos pacientes presentaban cicatrices debidas a infección en el SPECT y un 47% reflujo vesicoureteral en la cistografía. Un 87% de los pacientes con reflujo tenían cicatrices, pero no se observó una correlación significativa entre las cicatrices y el grado de reflujo. La presencia de cicatrices ocurrió también en dos tercios de los pacientes con ITUr pero sin reflujo. Un 50% de los pacientes con cicatrices habían tenido un episodio

de pielonefritis del injerto pero el mismo número de pacientes sólo había cursado con bacteriuria asintomática. Las cicatrices renales no se asociaron con una menor supervivencia del injerto con una media de seguimiento de 15 años, lo cual se correlacionó con el éxito del seguimiento y de la profilaxis antibiótica, aunque podría ser debido a un sesgo de selección (295).

Las pruebas diagnósticas convencionales para la infección fúngica invasiva tienen baja sensibilidad y especificidad, habitualmente se realizan pruebas de imagen, biopsias, cultivos, serologías y reacción en cadena de la polimerasa (PCR). El grupo de consenso de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer e Infecciones Fúngicas Invasivas y el grupo de estudio de micosis del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades infecciosas (EORTC/MSG) se ha desarrollado para dar consistencia a los estudios clínicos y epidemiológicos en cuanto a los criterios diagnósticos (Santos, Aguiar et al. 2015), (182) En pacientes con candiduria persistente y sin catéter urinario permanente debemos realizar una prueba de imagen para excluir abscesos, bolas fúngicas u otras anormalidades urológicas. Los síntomas que sugieren la presencia de una bola fúngica son oliguria, estranguria y/o neumatúria. La candiduria del donante no contraindica la aceptación del órgano. La Sociedad Americana de Trasplantes no recomienda la aceptación de órganos de donantes con candidemia no tratada. Si se sospecha la contaminación del líquido de preservación debemos solicitar ecodoppler y cultivos; suele ocurrir a una media de 27 días postrasplante y puede cursar con arteritis, urinomas infectados, bolas fúngicas, hematomas perirenales y abscesos (75).

Respecto a la repercusión de la esquistosomiasis, se realizó un estudio en pacientes que se iban a realizar trasplante renal y se llevaron a cabo las siguientes determinaciones: análisis urinario, análisis fecal, biopsia de la mucosa rectal, prueba de hemaglutinación indirecta, test de precipitación circumoval, evaluación radiológica de la calcificación vesical y la estenosis ureteral, uretrocistoscopia con biopsia y esofagogastroduodenoscopia. Se observaron lesiones vesicales en receptores y ureterales en donantes. La obstrucción de la anastomosis vesicoureteral posquirúrgica fue mayoritaria en el grupo de pacientes con esquistosomiasis de forma estadísticamente significativa frente a los que no presentaban esquistosomiasis. Además, la dosis media de ciclosporina fue mayor en los pacientes previamente infectados por esquistosoma, lo cual podría ser debido a la fibrosis periportal y el flujo biliar disminuido que conllevaría una absorción intestinal disminuida de ciclosporina. En el grupo de pacientes con esquistosomiasis la incidencia de complicaciones urológicas postrasplante fue del 15,7% (obstrucción ureteral, necrosis ureteral, fístula urinaria...) a diferencia del 1,9% del grupo

control, esto fue independiente de la técnica quirúrgica de anastomosis vesicoureteral. Sin embargo, no existió impacto en la supervivencia del injerto y del paciente (184).

Se ha utilizado el índice neutrófilo/linfocito en sangre como biomarcador de infección en trasplantados renales probándose su asociación con la colonización del catéter ureteral (253).

El cultivo bacteriano se ha usado para identificar patógenos aeróbicos de rápido crecimiento como *E.coli* y *E. faecalis*. Por el contrario, los microorganismos de crecimiento lento, inusuales o anaeróbicos como *Corynebacterium*, *Lactobacillus* y *Ureaplasma*, así como infecciones polimicrobianas son difíciles de aislar del tracto urinario, requiriendo cultivos avanzados y técnicas moleculares para su detección. Las mejoras en el desarrollo de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la secuenciación del ácido ribonucleico ribosómico (ARNr) 16S han hecho esto posible. Una de las limitaciones de la secuenciación del ARNr 16S es la imposibilidad para diferenciar entre bacterias vivas y muertas o fragmentos de ácido desoxirribonucleico (ADN) bacteriano. El viroma también es importante en el mantenimiento de la microbiota urinaria, pero poco se sabe de él (296). Los resultados de las técnicas moleculares, como la basada en el ARNr 16S, pueden lograrse en 24 horas. Con ella, podemos investigar la diversidad microbiológica en el tracto urinario. Las infecciones polimicrobianas son frecuentes en pacientes con anomalías estructurales, catéteres permanentes o terapia inmunosupresora prolongada (297). También es posible aislar los microorganismos y realizar secuenciación de ADN metagenómico (mediante Illumina HiSeq 2000) que es más preciso para detectar el microbioma urinario que el ARNr 16S (185). Fricke y col. estudiaron muestras de orina, sangre, rectales y orales de 60 trasplantados renales y realizaron extracción de ADN metagenómico y amplificación de ARNr 16S. La sangre raramente albergaba componentes microbianos. No se observó una agrupación clara de las muestras basándose en el momento (pretrasplante, al mes y a los 6 meses postrasplante), los niveles de creatinina, el sexo o los eventos de rechazo; por lo que la composición de la microbiota no es muy similar en los diferentes grupos de pacientes. Los mayores cambios en la microbiota se observaron entre el pretrasplante y el primer mes postrasplante (afectado por la inmunosupresión y antibióticos perioperatorios), sobretodo perteneciente al filo Proteobacteria en orina. Tan solo el filo Actinobacteria se asoció a un incremento significativo en el nivel de creatinina, sin embargo, la función renal no se correlacionó bien con los cambios en la microbiota. Las bacterias dominantes en las muestras de orina pertenecían a *Lactobacillus* (microbiota vaginal), *Enterococcus*, *Bifidobacteriaceae*, *Pseudomonas*, *Streptococcus* y *Corynebacterinaceae*. Las muestras de orina de las mujeres tenían una mayor proporción de contaminación. Una pequeña

proporción de pacientes sufrieron una ITU durante el muestreo y no se observó relación de la ITU con una microbiota específica. La existencia de una microbiota del tracto urinario se apoya en el hecho de que pocos pacientes presentaron ITU a pesar de los microorganismos detectados (298).

Se evaluó la aplicación de la detección de ARNr 16S en 109 muestras urinarias de receptores de trasplante renal y se encontró una correlación del 100% para las muestras con cultivo positivo. Sin embargo, para muestras con cultivo negativo, la cromatografía líquida desnaturizante de alta resolución facilitó la detección de nuevos perfiles de pico. La secuenciación del ADN de estos picos individuales se usó para identificar las bacterias involucradas. Por lo tanto, en muestras positivas para reacción en cadena de la polimerasa pero negativas para cultivo, el método permitió la detección de patógenos previamente conocidos como *Corynebacterium urealyticum* y *Gardnerella vaginalis*, pero también agentes inusuales como *Anaerococcus lactolyticus*, *Bacteroides vulgatus*, *Dialister invisus*, *Fusobacterium nucleatum*, *Lactobacillus iners*, *Leptotrichia amnionii*, *Prevotella buccalis*, *Prevotella ruminicola*, *Rahnella aquatilis* y *Streptococcus intermedius*. Los autores de este estudio recomiendan encarecidamente el estudio de bacterias inusuales, exigentes y anaeróbicas en los receptores de trasplante renal, sobretodo con esta técnica, ya que también facilita el análisis de infecciones polimicrobianas (297).

Una de las bacterias más frecuentes causantes de ITU es *Escherichia coli*. Esta bacteria tiene un origen fecal. Por ello, Tashk y colaboradores examinaron muestras de orina y heces de 11 pacientes antes del trasplante renal. Se realizó detección de ADN polimórfico y determinación de grupo filogenético mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR). En un 55% de las muestras de orina y 60% de las fecales, los microorganismos pertenecían a un filo grupo no asociado a virulencia (sobretodo en el los pacientes con catéter vesical) (299).

Corynebacterium urealyticum ha sido asociado con uropatía obstructiva perdurable más de un mes y pielitis/cistitis incrustante. Para poder aislarlo requiere incubación largo tiempo y medios especiales (75). Se requiere una incubación de entre 48 y 72 horas, y puede ser más fácilmente aislado en medios selectivos. Además no es susceptible a la mayoría de los antibióticos usados habitualmente para el tratamiento de la ITU (152). *Corynebacterium hofmannii* se ha descrito como inductor de malacoplaquia del tracto urinario, puede provocar una infección necrotizante severa y la muerte, a veces es necesaria la trasplantectomía (156).

La infección urinaria es un proceso inflamatorio. Las citoquinas y sus receptores como la interleuquina (IL)-1, la IL-6 y el receptor soluble de IL-6 (sIL-6R) son liberados por los macrófagos, así como sus antagonistas antiinflamatorios. Los lipopolisacáridos de la membrana de bacterias Gram-negativas son quimioatrayentes de monocitos e inducen la liberación de IL-1 β , IL-6, IL-8 y factor de necrosis tumoral (TNF α). La pared celular de bacterias Gram-positivas también induce la producción de citoquinas proinflamatorias. En el estudio de Sadeghi y col. todos los trasplantados renales eran asintomáticos y no se observaron diferencias en el nivel de citoquinas plasmáticas en pacientes con y sin bacteriuria a diferencia del nivel en orina. La elevación de los niveles de IL-1 y TNF sistémicos inducen la aparición de fiebre y dolor. Dado que en este estudio los niveles de citoquinas plasmáticas no presentaban diferencias en pacientes con y sin bacteriuria, se especuló que esta podría ser la causa de la ausencia de síntomas y que estas citoquinas se producirían en el tracto urinario, siendo este poco afectado por los inmunosupresores. Sin embargo, en el subgrupo de mujeres con infección por bacterias Gram-negativas la elevación del receptor soluble de IL-2 y el antagonista del receptor soluble de IL-1 se demostró en plasma, por lo que se sugirió una estimulación del sistema inmune más fuerte de las bacterias Gram-negativas que de las positivas (204).

Existen algunas herramientas basadas en la patogénesis de los microorganismos en desarrollo para la detección de ITU, como el uso de IL-8 como marcador, la excreción de endotoxina de bacterias Gram-negativas en orina, el test Limulus (endotoxinas; incluso sensible en presencia de antibióticos para patógenos Gram-negativos), la puntuación que estima el riesgo de infección (utiliza el nivel de CD4, la linfoproliferación, la actividad neutrófila oxidativa, la fagocitosis y las inmunoglobulinas séricas), nivel de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de la granzima B (elevado en el rechazo e indetectable en la ITU; con estudios contradictorios), nivel de β 2-Microglobulina para diferenciar ITU bacteriana de viremia y rechazo; y niveles de citoquina elevados y nitrato disminuido en ITU bacteriana frente a nitrato elevado en el rechazo (154).

Por otro lado, se ha estudiado la utilidad de monitorizar los niveles de complemento (C3 y C4 basal, al mes y a los 6 meses postrasplante) para predecir la ITU en trasplantados renales. Los pacientes con hipocomplementemia C3-C4 de base no experimentaron mayores tasas de infecciones en el primer mes. Aquellos con niveles de C4 bajo al mes sólo mostraron una incidencia acumulada mayor de pielonefritis del injerto. Los pacientes con hipocomplementemia C3 al mes del trasplante presentaban mayores tasas de infecciones globales, bacterianas y fúngicas en el postrasplante precoz (6 primeros meses). La presencia de bajos niveles de C3 al mes se identificó como un factor de riesgo independiente de infección global y bacteriana; y los bajos niveles de C3 a los 6 meses

predijeron la aparición de infección bacteriana. Además la hipocomplementemia C3 se asoció a una menor supervivencia del paciente por la mortalidad relacionada con la infección. La medición de los niveles de complemento en suero por nefelometría podría ayudar a predecir un riesgo individual de infección (300).

Se ha observado que los pacientes con hipogammaglobulinemia de inmunoglobulina (Ig) G en el primer mes postrasplante presentaban una mayor incidencia acumulada de infección bacteriana, bacteriemia y pielonefritis aguda del injerto entre el primer y el sexto mes postrasplante. La presencia hipogammaglobulinemia de IgG al sexto mes del trasplante se asoció con una mayor incidencia acumulada de infección general, bacteriana y del tracto urinario inferior en el postrasplante tardío. Los pacientes con hipogammaglobulinemia de cualquier clase también tuvieron mayores incidencias acumuladas de bacteriemia tardía, ITU inferior y diarrea asociada a *Clostridium difficile*. De esta forma, la monitorización postrasplante de los niveles séricos de inmunoglobulina por nefelometría podría ser útil para predecir la aparición de complicaciones infecciosas en trasplantados renales (301). En el metaanálisis de Florescu y col. la hipogammaglobulinemia grave (IgG < 400 mg/dL) durante el primer año después del trasplante aumentó significativamente el riesgo de infección por CMV, hongos y respiratorias; y se asoció con una mayor mortalidad por todas las causas al año (302).

La medición de subpoblaciones linfocitarias de sangre periférica y linfocitos totales podría tener un papel en la predicción de infección oportunista en trasplantados renales. En pacientes que no recibieron globulina antitimocítica (ATG) en la inducción, se ha descrito que un recuento bajo de células T CD8 + en el primer mes postrasplante se asociaba a un aumento de 3,5 veces en el riesgo de infección oportunista y un aumento de 4,2 veces en el riesgo de enfermedad por CMV. En el grupo que recibía la inducción de ATG, un recuento bajo de células T CD4 + al mes se asoció con un aumento casi significativo de 2,5 veces en el riesgo de infección oportunista general. Esta herramienta permitiría individualizar y optimizar el seguimiento postrasplante (303).

La espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN) y la espectrometría de masas son técnicas adecuadas para la metabolómica. La metabolómica estudia los perfiles de metabolitos de un sistema. La espectroscopía RMN de hidrógeno-1 de las muestras de orina ha sido probada como una herramienta diagnóstica y analítica. Algunos de los metabolitos que se estudian en la orina son: creatinina, nitrato, acetato y N-óxido de Trimetilamina (TMAO). Se han realizado estudios iniciales acerca de la aplicación de estas técnicas en la ITU (detección de ácido 6-hidroxinicotínico procedente de *Pseudomonas aeruginosa*, 1,3-propanediol de *Klebsiella pneumoniae*, ácido 4-metiltilio-2-oxibutírico de *Proteus mirabilis*, lactado de *Escherichia coli*...) y en el rechazo de

pacientes trasplantados renales (elevación de TMAO, dimetilamina, lactato, acetato, succinato, glicina y alanina) (304).

También se ha estudiado el uso de la tomografía con emisión de positrones dirigida al receptor de la quimiocina C-X-C 4 (CXCR4) ligado con ⁶⁸Ga-Pentixafor combinada con resonancia magnética nuclear potenciada en difusión para la detección de leucocitos en trasplantados renales con ITU. Derlin y col. detectaron rechazo agudo del injerto en 9 pacientes y 4 pacientes con infecciones del tracto urinario inferior de 13 pacientes ingresados por sospecha de ITU. Además, la técnica consiguió localizar infecciones en otras zonas como pulmón, conductos biliares intrahepáticos y quistes de riñón poliquístico. Esto podría ayudar en la toma de decisiones sobre la indicación de nefrectomía, el manejo de complicaciones quirúrgicas y la duración y régimen de tratamiento antibiótico (305).

Se realizó resonancia magnética por difusión a 24 pacientes trasplantados de riñón por sospecha clínica de pielonefritis aguda del injerto y en 22 pacientes se encontraron 46 focos de pielonefritis. En la fase aguda, la diferencia en el coeficiente de difusión aparente (ADC) entre el parénquima sano y los focos de pielonefritis fue significativa. El rendimiento de ADC como indicador de pielonefritis fue probado por la curva de Característica Operativa del Receptor (ROC). En el seguimiento al mes, 43 de 46 focos de pielonefritis ya no eran visibles. Los otros 3 pacientes se sometieron a terapia y exámenes adicionales, incluido una tercera resonancia. Estos autores concluyeron que la resonancia magnética por difusión en combinación con los hallazgos clínicos, parece ser un método factible, seguro y rápido para demostrar y controlar la pielonefritis, especialmente cuando la administración de contraste está contraindicada (306).

Se ha propuesto que la resistencia a carbapenemas de las bacterias no podría explicar la mortalidad elevada por sí misma y que el estado de inmunosupresión podría ser protector debido a la reducción de la respuesta inflamatoria sistémica, postulándose que se deben identificar determinantes genéticos de virulencia bacteriana (307). Das y col. investigaron el impacto de los polimorfismos en los genes inmunoreguladores innatos del huésped en el desarrollo de infección en pacientes trasplantados renales. La unión de la inmunoglobulina G al receptor gamma Fc en las células del sistema inmune innato puede provocar numerosas respuestas efectoras (macrófagos, neutrófilos, células asesinas naturales...). De los polimorfismos de un sólo nucleótido que codifican el receptor Fc-gamma se consiguió correlacionar FCGR3A [158V/V] con la ITU bacteriana, siendo éste un factor predisponente para la misma (239).

4.3.Tratamiento

Una de las peculiaridades en el tratamiento de la infección en el trasplantado renal es la posibilidad de interacciones con el tratamiento inmunosupresor, lo cual puede exacerbarse en casos de deterioro de la función renal (193).

En líneas generales el tratamiento de la bacteriuria asintomática no está recomendado en los pacientes trasplantados renales (256). El tratamiento se realizaría a lo largo del primer mes postrasplante durante 5 a 7 días y después del primer mes las recomendaciones serían las mismas que para la población general (tratamiento en embarazadas de 3 a 7 días o previo a procedimientos urológicos con sangrado de la mucosa). Se ha asociado la resistencia antimicrobiana con el uso de antibióticos profilácticos y el tratamiento de la bacteriuria asintomática. La bacteriuria asintomática podría ser beneficiosa para la microbiota del tracto urinario, ya que serían microorganismos no virulentos que competirían con los patógenos por los nutrientes y receptores. Así mismo, el tratamiento de los episodios de bacteriuria asintomática no disminuiría la frecuencia de las infecciones sintomáticas ni prevendría futuras bacteriurias asintomáticas. Sin embargo, la bacteriuria podría dañar el injerto por un aumento de interleuquina-8 y por los factores de virulencia como moléculas de adhesión, fimbrias y el serotipo 0 de las cepas de *Escherichia coli* (75).

Por tanto, en caso de bacteriuria asintomática entre el primer mes y los primeros 3 meses postrasplante se recomendaría tratamiento durante 5 a 7 días y mas allá de los primeros tres meses se debería realizar seguimiento y evitar el tratamiento a menos que se asocie con un aumento de la creatinina (152). En las guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas del Trasplante se recomienda no realizar tratamiento de la bacteriuria asintomática por encima de los 3 meses postrasplante a menos que exista un aumento de la creatinina plasmática (308)

En un estudio de 20 pacientes con bacteriuria asintomática no tratada, 28 con bacteriuria asintomática tratada y 13 con bacteriuria sintomática tratada, se demostró una mayor hospitalización (durante las 8 semanas de seguimiento) en el grupo de pacientes tratados, un aclaramiento bacteriano del 48,9% en el grupo de pacientes tratados y aclaramiento espontáneo del 70% en los no tratados y un 47,6% desarrolló nuevas resistencias en el grupo de pacientes tratados (309).

Por otro lado se ha asociado la bacteriuria asintomática a una mayor ocurrencia de ITU en unos estudios (273), pero no en otros. Se realizó un estudio de 88 trasplantados renales

de más de 1 año de evolución con bacteriuria asintomática y se dividieron los pacientes en casos (episodios bacteriúricos asintomáticos tratados con antibióticos) y controles (sin tratamiento antibiótico). El período de seguimiento fue de 9 a 12 meses. La tasa de episodios bacteriúricos y las infecciones urinarias sintomáticas no fueron significativamente diferentes entre los dos grupos y el nivel de creatinina plasmática no aumentó significativamente en ninguno de los grupos durante el estudio. Estos autores recomiendan abandonar la terapia con antibióticos y realizar una vigilancia de los casos de bacteriuria asintomática (310).

Se desarrolló un ensayo clínico español en el que se estudió a aquellos trasplantados renales que desarrollaron un episodio o más de bacteriuria asintomática más allá del segundo mes postrasplante y se asignaron al azar al grupo de tratamiento (53 pacientes) o al grupo control sin terapia antimicrobiana (59 pacientes). No hubo diferencias en la aparición de pielonefritis aguda a los 24 meses de seguimiento ni en la infección del tracto urinario inferior, rechazo agudo, infección por *Clostridium difficile*, colonización o infección por bacterias resistentes a múltiples fármacos, función del injerto y mortalidad en el grupo de tratamiento frente al grupo de control. Estos autores concluyeron que el cribado sistemático y el tratamiento de los episodios de bacteriuria asintomática que ocurren más allá del segundo mes después del trasplante, en ausencia de catéteres urinarios, no proporcionaría ningún beneficio aparente (290).

En un análisis retrospectivo de 189 receptores renales se realizó un cribado sistemático que descubrió 298 episodios de bacteriuria asintomática en 96 trasplantados (el 50,8% de los pacientes). Todos los pacientes fueron tratados y todos fueron seguidos durante 36 meses. No hubo diferencias en la creatinina plasmática, el aclaramiento de creatinina o la proteinuria entre pacientes con y sin bacteriuria. La incidencia de pielonefritis en estos pacientes fue de 7,6 episodios por 100 pacientes y año en comparación con 1,07 en aquellos sin bacteriuria asintomática. De 2 a 5 y más de 5 episodios de bacteriuria fueron factores independientes asociados con la pielonefritis, mientras que más de 5 episodios fue un factor independiente asociado con el rechazo. No se pudo determinar la causalidad de esta relación, ya que no todos los episodios de rechazo fueron precedidos por episodios de bacteriuria asintomática. La influencia de la bacteriuria asintomática en la supervivencia tanto del aloinjerto como del paciente fue imposible de calcular ya que solo un paciente murió y solo uno perdió el injerto durante el seguimiento. Estos autores decidieron mantener el protocolo de detección sistemática y tratamiento de la bacteriuria asintomática después del trasplante renal (311).

En la bacteriuria asintomática por microorganismos productores de ureasa se debe iniciar

tratamiento precoz y descartar la presencia de cálculos urinarios. También se debe tratar en embarazadas (154).

Respecto a la candiduria asintomática, la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América en 2009 no recomendó su tratamiento salvo en grupos de alto riesgo (neutropénicos, recién nacidos de bajo peso y antes de una manipulación urológica). Los factores de riesgo (uso de antibióticos, malnutrición, hiperglucemia, etc.) deben ser controlados y los catéteres urinarios retirados o recambiados. Se debe confirmar la candiduria con un segundo cultivo (pueden ser negativos en la mitad de los casos). La candiduria en pacientes inestables debe ser considerada como un marcador potencial de candidiasis diseminada. Los pacientes asintomáticos con candidiasis tampoco deben tratarse salvo los de alto riesgo, los que porten drenajes o catéteres urinarios, con reintervenciones y aquellos con requerimiento de diálisis o con enfermedad por citomegalovirus. Las guías americanas recomiendan el tratamiento de la candiduria asintomática con fluconazol 200 mg diario entre 7 y 14 días o anfotericina B de 0,3 a 1 mg/kg al día durante 7 días si el paciente se encuentra neutropénico o va a ser sometido a algún procedimiento urológico.

El retraso en el tratamiento de las infecciones sintomáticas en pacientes inmunosuprimidos puede conducir a la bacteriemia, sepsis o pielonefritis. Se debe administrar antibióticos y realizar urocultivo posterior para comprobar la erradicación de la infección. En el caso de pielonefritis se debería ingresar al paciente, administrar tratamiento intravenoso y fluidos, hasta la mejoría clínica (145). Todas las infecciones del tracto urinario (ITU) en el trasplantado renal se consideran complicadas (por la alteración de la anatomía del tracto urinario y el estado inmunológico) y el tratamiento implicaría una duración de 7 a 14 días (294). A menos que exista una causa clara de fiebre, cualquier trasplantado renal con fiebre y un deterioro brusco de la función renal debe ser tratado con terapia antimicrobiana empírica que cubra bacterias Gram-negativas y *Pseudomonas aeruginosa*; previa extracción de urocultivo y hemocultivos. La ITU por *Salmonella* es difícil de erradicar, se asocia a bacteriemia y focos a distancia, por lo que debe ser tratada durante 6 semanas (179).

En un estudio realizado en Yemen se mostró que la amikacina era el tratamiento antibiótico más efectivo contra todos los bacilos Gram-negativos; y ciprofloxacino y doxiciclina frente a cocos Gram-positivos. El ácido nalidíxico y la ampicilina fueron los antibióticos menos efectivos (194). La selección del antibiótico debe basarse en los datos epidemiológicos y la historia personal de resistencias antibacterianas. Es muy importante ante una infección urinaria limitar el tiempo de instrumentación y cateterización. Si el

tratamiento es efectivo y el patógeno obtenido en el cultivo es sensible, se mantiene el tratamiento, durante 5 a 7 días en las infecciones del tracto urinario inferior y de 10 a 14 días en las del tracto superior o si presenta catéter ureteral doble J. Si el tratamiento es inefectivo se modificará según antibiograma. En infecciones urinarias sintomáticas se realizará tratamiento con ciprofloxacino y/o amoxicilina. Ante una infección moderadamente severa se recomienda el uso de ciprofloxacino, ceftriaxona o ampicilina-sulbactam, completando el tratamiento, según la sensibilidad de menor espectro del cultivo, hasta cumplir los 14 días. Si se trata de una infección severa (abscesos o pielonefritis enfisematosa) o urosepsis se recomienda el uso de piperacilina-tazobactam o cefepime de 14 a 21 días, hasta que se haya drenado el absceso o la resolución clínica. En estos casos se debe considerar la multiresistencia bacteriana (carbapenem, vancomicina...) y la disminución o discontinuación de la inmunosupresión (152), (143).

Si aparece una ITU en el postrasplante temprano, el catéter ureteral debería ser retirado en torno a las 2 semanas postrasplante, a menos que el paciente esté en tratamiento con sirolimus el cual retrasa la cicatrización (224). El tratamiento de la cistitis en el postoperatorio temprano podría requerir tratamientos más duraderos, especialmente en presencia de un catéter ureteral. Se recomienda tratar la cistitis por *Enterobacteriaceae* en hospitalizados con cotrimoxazol, cefalosporinas de segunda o tercera generación, amoxicilina clavulánico o fosfomicina trometamol; y en pacientes ambulatorios con ciprofloxacino o fosfomicina trometamol. No se recomienda el uso de primera línea de nitrofurantoína en cistitis de trasplantados de órgano sólido por sus menores tasas de filtración glomerular con el uso simultáneo de inhibidores de la calcineurina, esto podría conllevar toxicidad y hemorragia pulmonar.

En la pielonefritis del injerto con persistencia de los síntomas es mandatorio realizar una prueba de imagen, ya que la infección podría progresar a abscesos nefríticos o perinefríticos o pielonefritis enfisematosa. Para pacientes hospitalizados con pielonefritis aguda (PNA) por *Enterobacteriaceae* ha sido recomendado el uso de cefalosporinas de segunda o tercera generación, o amoxicilina clavulánico. Tras el alta, se recomendarían fluorquinolonas.

Para el tratamiento de la cistitis por *Pseudomonas aeruginosa* se recomienda usar ciprofloxacino (si resistencia, usar ceftazidima, cefepime, piperacilina-tazobactam, aztreonam o imi/meropenem) y en la pielonefritis utilizar betalactámicos si está hospitalizado y quinolonas si es ambulatorio. En la cistitis por Enterococci sensible a ampicilina se recomendaría amoxicilina oral y en la pielonefritis utilizar ampicilina intravenosa.

En el caso de enfermedad poliquística con quistes infectados se recomienda el uso de fluorquinolonas o cotrimoxazol al menos 14 días (en función del diámetro, la evolución y la posibilidad de drenaje). A veces se requiere la nefrectomía o hepatectomía parcial si persisten los síntomas.

En la prostatitis aguda se recomienda el uso de betalactámicos intravenosos hasta la apirexia y posteriormente fluorquinolonas o cotrimoxazol de 2 a 4 semanas (4 semanas si abscesos no drenados o bacteriemia).

El uso de colistina también se ha asociado a toxicidad renal. Debido a la interacción entre antibióticos e inmunosupresores es necesario monitorizar los niveles plasmáticos de los mismos, la función del injerto y sus efectos adversos. Los aminoglucósidos potencian la nefrotoxicidad de ciclosporina y tacrólimus. Amoxicilina clavulánico y ciprofloxacino pueden afectar la absorción intestinal del micofenolato. Vancomicina puede potenciar la toxicidad de la ciclosporina o el tacrólimus. Los azoles inhiben el metabolismo hepático (fluconazol con menor intensidad), sobretodo con la administración oral, que aumenta los niveles de ciclosporina, tacrólimus, sirolimus y everolimus. El uso de ketoconazol e itraconazol con ciclosporina, tacrólimus, sirolimus o everolimus está contraindicado. Itraconazol aumenta los niveles de micofenolato. La administración de voriconazol y posaconazol con sirolimus y everolimus está contraindicado. Si voriconazol se combina con ciclosporina o tacrólimus se recomienda reducir las dosis de éstos últimos entre un 50% y un 33% respectivamente, y en el caso de posaconazol monitorizar los niveles de tacrólimus. Las equinocandinas también interaccionan. Caspofungina reduce los niveles de tacrólimus un 26% y aumenta el área bajo la curva de ciclosporina un 35%. Micafungina aumenta el área bajo la curva del sirolimus. Los polienos potencian la nefrotoxicidad de ciclosporina y tacrólimus; y la anfotericina B liposomal es menos nefrotóxica que la deoxicolato.

La cistitis y pielonefritis por *Candida* debe tratarse con fluconazol durante 2 a 4 semanas. Los pacientes con cistitis que no pueden recibir fluconazol o con recidiva tras el tratamiento pueden tratarse con una dosis parenteral de anfotericina B deoxicolato con o sin 5-flucitosina 25 mg/kg cada 6h y la pielonefritis con anfotericina B liposomal con o sin 5-flucitosina. La irrigación vesical continua en la cistitis puede emplearse con 50 mg de anfotericina B diluídos en 1 litro de agua estéril. La irrigación vesical continua tiene menos nefrotoxicidad pero mayores tasas de recidiva. Las bolas fúngicas y los moldes piélicos o de la vejiga deben tratarse con cirugía y antifúngicos. Si se realiza derivación urinaria se podría considerar la irrigación con anfotericina B liposomal o fluconazol. En

el caso de la criptococosis la dosis de fluconazol debe ser de al menos 400 mg al día con monitorización de la función hepática y las interacciones farmacológicas. La candidiasis diseminada debe ser considerada en todos los pacientes hospitalizados y realizarse hemocultivos (pueden ser negativos en la mitad de ellas), cultivos de todos los accesos posibles, funduscopia y prueba de imagen renal. Si es una candidemia en el postoperatorio precoz obligaría a descartar aneurismas renales y realizar ecodoppler en el día 0 y 7 del diagnóstico (tomografía computerizada o resonancia magnética). Las equinocandinas son el tratamiento de elección en pacientes inestables con candidemia sistémica expuestos a azoles en los 3 meses previos o insuficiencia renal con terapia de sustitución. Si se identifica un aneurisma renal puede ser necesaria la embolización o la cirugía abierta con o sin nefrectomía (75), (294). En el caso del uso de flucitosina se deberá monitorizar citopenias, aparición de rash, síntomas gastrointestinales y hepatotoxicidad. Voriconazol y equinocandinas alcanzan bajas concentraciones en el tracto urinario pero penetran en el tejido renal, aunque existe experiencia limitada en su uso. Las formulaciones lipídicas de anfotericina no deben utilizarse por sus bajas concentraciones en orina (152). Se ha tratado la infección fúngica invasiva por *Cryptococcus neoformans* con anfotericina B liposomal y 5-flucitosina 6 semanas seguido de fluconazol oral. Voriconazol, caspofungina, anfotericina B liposomal y posaconazol han sido utilizados para el tratamiento de la aspergillosis invasiva (182).

En el tratamiento de las infecciones urinarias de repetición (ITUr) debemos tener en cuenta una mayor probabilidad de resistencia antimicrobiana y, si fuera el caso, diagnosticarla con pruebas diagnósticas amplias. Se recomienda evaluación urológica con pruebas funcionales y de imagen. Siempre se debe considerar la retirada o recambio de los catéteres urinarios y corregir la causa. Se debe ajustar el tratamiento a la sensibilidad del cultivo y a la función renal del paciente. En el caso de una infección severa debemos considerar la reducción o la discontinuidad del tratamiento inmunosupresor. El tratamiento de las ITUr puede realizarse con cotrimoxazol al menos 6 semanas, e incluso indefinidamente (en diabéticos, con infecciones de repetición antes o muy precoces al trasplante; o con altas dosis de inmunosupresores), evitando las quinolonas salvo en alérgicos al tratamiento primario de elección. Los regímenes antibióticos de larga duración pueden seleccionar microorganismos resistentes, interferir los niveles de inmunosupresión y favorecer el sobrecrecimiento fúngico (75), (143). Las razones para el fracaso del tratamiento de primera línea de los quistes infectados suelen ser: obstrucción postrenal, urolitiasis, resistencia antibiótica, patógenos atípicos, corta duración del tratamiento y función renal deteriorada (51). Cuando exista hidronefrosis del injerto es necesario colocar una nefrostomía percutánea y una vez mejorada la función renal solicitar renograma o pielografía descendente. La indicación de nefrectomía de

riñón y uréter nativos es la presencia de infecciones urinarias no controladas, así como cuando estos actúan de reservorio (154).

El tratamiento primario del reflujo vesicoureteral asociado a pielonefritis aguda se puede iniciar con la inyección endoscópica de dextranómero y ácido hialurónico con una tasa de éxito del 57,9% tras la primera inyección y del 78,9% tras la segunda inyección. El reimplante ureteral o la pieloureterostomía al ureter nativo es una opción de tratamiento secundario.

La incidencia de litiasis urinaria varía entre el 0,4% y el 1% en el trasplantado renal. Los protocolos para el tratamiento de los cálculos son iguales que para pacientes monorrenos. Se debe tratar la obstrucción ureteral debido a una litiasis urinaria mediante la colocación de nefrostomía percutánea o catéter doble J, tratar las litiasis urinarias menores de 15 mm con litotricia extracorpórea por ondas de choque y considerar la ureterorenoscopia y la nefrolitotomía percutánea como primera o segunda línea de tratamiento por sus altas tasas libres de litiasis (312) (313).

La infección del tracto urinario por adenovirus, en la mayoría de los casos en receptores de trasplante de órgano sólido, es autolimitada y no requiere tratamiento específico. La mediana de la duración de la enfermedad es de 3 a 4 semanas, y la función del injerto se recupera en la mayoría de los casos (269) En los casos en los que se requiera tratamiento, se debe reducir la dosis de medicación inmunosupresora (micofenolato mofetil e inhibidores de la calcineurina). Además se puede realizar tratamiento con inmunoglobulina intravenosa 5 gramos al día cada 3 días y ganciclovir 5 mg/kg/día durante 5 a 7 días, en función de los síntomas. La actividad de la ribavirina es limitada al adenovirus tipo 1, 2, 5 y 6 *in vitro*. Cidofovir tiene actividad frente a todos los tipos de adenovirus; y CMX001 tiene buena biodisponibilidad oral sin toxicidad renal, por lo que podría ser de utilidad (180).

Se ha tratado la viremia por virus BK por encima de 5.000 copias por mililitro con reducción de la terapia inmunosupresora (primero se suspendería micofenolato mofetil y se reduciría prednisona; si la viremia persiste, la dosis de inhibidor de la calcineurina se reduciría) y la nefropatía por BK con leflunomida (263).

El tratamiento habitual para la tuberculosis consiste en isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol los primeros 2 meses y posteriormente isoniazida y rifampicina los siguientes 4 meses (225) La rifampicina induce el metabolismo hepático de los inhibidores de la calcineurina y corticoides favoreciendo el desarrollo de episodios de

rechazo agudo. Los regímenes sin rifampicina requieren su administración mas de 12 meses para ser curativos (171). En el caso de infección urinaria tuberculosa se realizará la triple terapia convencional prestando especial atención a las interacciones. La nefrectomía del injerto se considerará si la tuberculosis se presenta precozmente tras el trasplante.

La esquistosomiasis debe ser tratada con praziquantel y oxamniquina en receptores y en donantes al menos un mes antes del trasplante. En un estudio de 136 pacientes infectados por esquistosoma se realizó tratamiento previo al trasplante con praziquantel 15 mg/kg vía oral y oxamniquina de 40 a 60 mg/kg 3 días 1 mes antes del trasplante. En el caso de desarrollo de carcinoma vesical puede necesitarse terapia intravesical con bacilo de Calmette-Guérin o incluso cistectomía (184).

Las infecciones del tracto urinario por enterobacterias resistentes a carbapenemas en pacientes no críticos pueden tratarse con éxito con monoterapia con fosfomicina o un aminoglucósido. Sin embargo, la terapia de combinación puede estar justificada debido a la posibilidad de aparición de resistencia. En pacientes críticos considerar la terapia de combinación con altas dosis de meropenem o doripenem y fosfomicina o aminoglucósido. Los fármacos que se pueden asociar son colistina o aminoglucósido (gentamicina, tobramicina o amikacina). La literatura reciente sugiere que las tasas de nefrotoxicidad pueden ser más altas con colistina en comparación con polimixina B. Se prefiere la colistina sobre la polimixina B para el tratamiento de las infecciones urinarias debido a su eliminación renal. Se están realizando ensayos en fase III evaluando ceftazidima-avibactam para el tratamiento de la ITU complicada (314). Ante la presencia de gérmenes multiresistentes, suele utilizarse carbapenemas y piperacilina-tazobactam. En situaciones de resistencia o infecciones prolongadas el tratamiento debe ser escalonado si es el germen es sensible a antibióticos de menor generación en el antibiograma (143). En el caso de *E.coli* productor de beta-lactamasas de espectro extendido se recomienda utilizar fosfomicina trometamol y para *Enterobacteriaceae* resistente a carbapenemas usar fosfomicina trometamol o aminoglucósidos. En el caso de pielonefritis aguda por *Enterobacteriaceae* productor de betalactamasas de espectro extendido se recomienda ertapenem y para *Enterobacteriaceae* resistente a carbapenemas podría considerarse el uso de carbapenemas sólo en infecciones moderadamente invasivas si la fuente está controlada, y para el resto se combinaría con colistina, aminoglucósidos o fosfomicina. Si la concentración mínima inhibitoria de carbapenema es mayor a 16 mg/L se recomienda asociar dos antibióticos sensibles. Ante la presencia de pielonefritis por *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente se usaría colistina o amikacina con monitorización de la función renal. Si se detecta *Enterococcus faecium*

resistente a ampicilina se trataría con glucopéptidos. Para *Enterococcus* resistente a vancomicina el tratamiento recomendado sería quinolona, cotrimoxazol, fosfomicina, nitrofurantoína o linezolid (75), (143). La polimixina B es uno de los pocos antimicrobianos que conserva actividad confiable frente a *Klebsiella pneumoniae* productor de carbapenemasas. Sin embargo, la concentración mínima inhibitoria (CMI) de polimixina B se encuentra elevada frente a las cepas de *K. pneumoniae* con una frecuencia creciente, lo que deja a los médicos con pocas opciones terapéuticas. Se han investigado *in vitro* agentes antimicrobianos que puedan producir sinergia de la polimixina B. Los resultados de estos estudios sugirieron que la rifampicina, la doxiciclina y la tigeciclina podrían ser adiciones útiles a la polimixina B en el tratamiento de infecciones causadas por *K. pneumoniae* productor de carbapenemasas altamente resistentes. Se necesitan más estudios para determinar si estos hallazgos *in vitro* se traducen en eficacia clínica (315). Para el tratamiento de *K.pneumoniae New Delhi* productor de metalobetalactamasa tipo 1 resistente a carbapenemas también se ha descrito la utilización de un tratamiento combinado de imipenem y cilastina a dosis máxima junto con gentamicina y/o colistina durante 21 ó 27 días seguido de fosfomicina oral 3 gramos dos días consecutivos y posteriormente una vez a la semana de 3 a 6 semanas o de forma crónica (316).

4.4.Prevenición.

4.4.1.Profilaxis habitual: preoperatoria, intraoperatoria y postoperatoria.

La educación del paciente es fundamental para la prevención: higiene perineal y de manos, preparación de la comida, evitar agua no embotellada, llevar un estilo de vida saludable (ejercicio físico y hábitos tóxicos) e identificar los síntomas para un tratamiento precoz de las infecciones (154), (165), (224).

El régimen óptimo de profilaxis perioperatoria no está definido. Se recomienda usar una sola dosis de antibióticos perioperatorios en lugar de múltiples dosis (312). Se han utilizado diferentes antimicrobianos para la profilaxis preoperatoria, generalmente dirigidos a la flora bacteriana más frecuente en cada región. Se debe iniciar preoperatoriamente y suspender en las siguientes 24 horas. Se ha utilizado ceftriaxona con una incidencia de infección del tracto urinario (ITU) del 9,3%. Otros fármacos empleados han sido cefazolina, amoxicilina/ácido clavulánico y cefalosporinas de tercera generación. Los autores que no realizaron profilaxis preoperatoria detectaron una tasa de complicaciones infecciosas del 3,4% en la primera semana postrasplante en un estudio y otros autores informaron de un 73,7% de tasa de incidencia de ITU (161). En la mayoría de centros americanos la profilaxis perioperatoria se suele realizar con una sola dosis de

cefalosporina de segunda o tercera generación antes de la inducción anestésica que provee una protección de la herida y el tracto urinario tan eficaz como el uso de antibióticos de forma prolongada.

El uso de profilaxis antes de la retirada de los catéteres urinarios es controvertido. En una revisión sistemática y metanálisis de estudios sobre infección urinaria después de la retirada de la sonda vesical, la profilaxis antibiótica se asoció con una reducción absoluta del riesgo de ITU del 5,8%. La razón de riesgo fue 0,45 (intervalo de confianza del 95% de 0,28 a 0,72). El número necesario a tratar para prevenir una infección del tracto urinario fue de 17 (12 a 30). En la población general, los pacientes ingresados que se someten a un sondaje vesical a corto plazo podrían beneficiarse de la profilaxis antimicrobiana cuando se retira el catéter. Las posibles desventajas de una profilaxis antimicrobiana más extendida (efectos secundarios, coste de los antibióticos y desarrollo de resistencia a los antimicrobianos) podrían mitigarse mediante la identificación de los pacientes que más probablemente se beneficien de este enfoque (317). En otro estudio, 20 trasplantados renales recibieron 250 mg de ciprofloxacino por vía oral dos veces al día 1 día antes y el día de la extracción de la sonda vesical y se compararon con 20 receptores renales sin profilaxis. La sonda vesical se colocó perioperatoriamente y se retiró el sexto día después del trasplante. Todos los pacientes recibieron cefuroxima entre 750 y 1500 mg por vía intravenosa como profilaxis de administración única 30 minutos antes del trasplante renal. Al sexto día postoperatorio, se observó un aumento rápido de la ITU sintomática en trasplantados renales sin profilaxis, mientras que en pacientes con profilaxis antibiótica la tasa de ITU podría reducirse significativamente al 20% y se redujo al 15% al décimo día postoperatorio. Estos autores recomiendan el uso de profilaxis antibiótica durante la extracción de la sonda vesical para prevenir la ITU en los receptores renales (318).

Respecto a la profilaxis frente al citomegalovirus existen diferentes estrategias: la profilaxis universal usada cuando el donante y/o receptor son seropositivos, la profilaxis dirigida cuando el donante es seropositivo y la profilaxis anticipada con *screening* periódico de viremia oculta y tratamiento precoz (270). Las guías clínicas americanas del grupo de trabajo para la mejora de los resultados globales de la enfermedad renal (KDIGO) recomiendan la profilaxis del citomegalovirus (CMV) con ganciclovir o valganciclovir oral 3 meses en el receptor seronegativo con donante seropositivo (grupo de alto riesgo), cuando donante y receptor son seropositivos; y en el receptor seropositivo con donante seronegativo para citomegalovirus; y durante 6 semanas tras el tratamiento con anticuerpos depletores de células T. Se suele administrar valganciclovir 450 mg al día o ganciclovir ambos de forma oral (con ajuste de la dosis en casos de leucopenia o

deterioro de la función renal). Para el grupo de alto riesgo puede ser considerada la profilaxis con ganciclovir vía intravenosa 900 mg al día, incluso hasta 6 meses. La profilaxis frente al citomegalovirus también se puede realizar con aciclovir, valaciclovir o, menos frecuentemente, con globulinas hiperinmunes (Fishman 2007). Los trasplantados con reconstrucción del tracto urinario se podrían beneficiar de la profilaxis frente al citomegalovirus (198). En pacientes con infección por CMV se recomienda monitorizar la carga viral semanalmente. En un grupo de la Clínica Mayo se realiza profilaxis con valganciclovir 900 mg diario tres meses en pacientes CMV seropositivos o donantes de la misma condición y aciclovir 400 mg dos veces al día en los pacientes CMV seronegativos con donantes seronegativos (199).

La profilaxis antifúngica de rutina no está claramente establecida. Las guías americanas recomiendan la utilización de clotrimazol lozenges, nistatina o fluconazol de 1 a 3 meses o un mes tras el tratamiento con anticuerpos antilinfocíticos (294). De acuerdo con las recomendaciones del grupo de estudio de las infecciones en inmunosuprimidos de la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ESCMID), la profilaxis antifúngica no es necesaria (183). En un grupo de la Clínica Mayo se realiza profilaxis habitual con fluconazol 100 mg diario durante un mes en pacientes con diabetes mellitus (199)

Se debe evitar el uso de vacunas vivas en los trasplantados renales con un grado de recomendación 2C en las guías clínicas del grupo de trabajo para la mejora de los resultados globales de la enfermedad renal (KDIGO) (319).

La profilaxis antibiótica reduce la tasa de bacteriuria. Sin embargo, hay evidencias crecientes de que no previene formas severas de ITU como la pielonefritis (248). La profilaxis antibiótica con trimetoprim-sulfametoxazol para la prevención de *Pneumocystis jiroveci* ha sido estudiada como factor protector frente al desarrollo de ITU en algunos estudios pero no se ha confirmado tal efecto en otros, esto podría ser debido a la diferencia de dosis utilizadas en los diferentes centros (75). En un estudio español prospectivo multicéntrico el uso de cotrimoxazol no fue un factor protector frente el desarrollo de ITU bacteriana y tampoco se observó un aumento de las resistencias antimicrobianas con su uso (151). En las guías clínicas del KDIGO se recomienda la profilaxis de la ITU mediante trimetoprim-sulfametoxazol durante al menos 6 meses (319). En la Declaración de consenso del Grupo de Estudio de Infección en receptores de Trasplantes (GESITRA) de 2015 se recomienda la profilaxis con trimetoprim 160 mg y sulfametoxazol 800 mg durante 3 a 6 meses postrasplante.

La prevención de la ITU y la bacteriuria asintomática ha mejorado gracias a la profilaxis peri y postoperatoria y a la minimización del uso de catéteres urinarios permanentes. La profilaxis antibiótica disminuiría el riesgo de desarrollar sepsis con bacteriemia un 87% y el riesgo de desarrollar bacteriuria un 60%. Sin embargo, la mortalidad, los eventos adversos o la supervivencia del injerto no varían con la profilaxis. Se han observado resultados contradictorios respecto al desarrollo de resistencias a antibióticos. Las infecciones por encima de los 6 meses postrasplante estarían asociadas a menor bacteriemia, focos metastásicos y efecto en el injerto (75). En el metaanálisis por Xiaohui Wu y col. en el que se evaluaron 3.364 pacientes trasplantados renales concluyeron que la profilaxis con betalactámicos o sulfamidas no influyó en la tasa de infecciones urinarias (163).

La profilaxis antibiótica es especialmente necesaria en pacientes con catéter ureteral. Es frecuente el uso de una dosis de antibiótico profiláctico antes de la retirada del catéter ureteral (Yacoub and Akl 2011). Para prevenir la ITU, se recomienda la retirada precoz del catéter doble J en unos 14 días o incluso antes si fuera posible, sobretodo en pacientes diabéticos con injertos de donante cadáver (251). Sin embargo, trimetoprim-sulfametoxazol no previene las infecciones urinarias asociadas a catéteres vesicales, sí lo hacen las quinolonas.

Trimetoprim-sulfametoxazol se utiliza en la práctica habitual para prevenir infecciones oportunistas en trasplantados renales por *Pneumocystis jiroveci*, *Isospora belli*, *Cyclospora cayetanensis*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Toxoplasma gondii* y, en menor grado, las infecciones urinarias (293).

En los pacientes alérgicos a sulfamidas una alternativa es el uso de pentamidina inhalada mensual o dapsona oral, sin embargo, estos fármacos sólo cubrirían la profilaxis de *Pneumocystis jiroveci* y no prevendrían infecciones urinarias. En el caso de administrar dapsona debemos determinar los niveles de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa para disminuir el riesgo de hemólisis (199).

Las infecciones bajo profilaxis suelen ser asintomáticas y fácilmente tratadas con antibióticos convencionales durante 10 a 14 días, esto permite reducir los tiempos de hospitalización y el riesgo de infección del tracto urinario. En el caso de requerirse hemodiálisis se requieren mayores dosis de cotrimoxazol por su lavado durante el procedimiento. Además, se puede observar un ascenso de la creatinina plasmática durante el uso simultáneo del cotrimoxazol y los inhibidores de la calcineurina (186). Los pacientes que reciben profilaxis con cotrimoxazol en los primeros 3 a 6 meses

postrasplante presentan unas tasas de infección del tracto urinario resistentes al cotrimoxazol hasta de un 62% (152). En el estudio de Pelle y col. el 84% de las cepas de *Escherichia.coli*, el 67% de *Enterobacter Cloacae*, 86% de *Staphylococcus coagulasa* negativo y 46% de las especies de *Enterococcus* eran resistentes a trimetoprim-sulfametoxazol. En algunos centros la resistencia a trimetoprim-sulfametoxazol alcanza el 100% y a ciprofloxacino un 75% (164).

Se analizaron 343 receptores de aloinjerto renal con un año de seguimiento, de los cuales el 61,8% recibió trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) como profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (PJP). En este estudio, el 61,5% de los receptores renales no desarrolló bacteriuria ni ITU. El análisis de regresión multivariante proporcional de Cox indicó que la profilaxis con TMP-SMX para la PJP no se asoció con una menor prevalencia de bacteriuria asintomática, ni con una incidencia reducida de cistitis ni pielonefritis del injerto. En el grupo que recibió TMP-SMX se observó una tendencia al aumento de la resistencia a amoxicilina y a TMP-SMX, dado que estas resistencias aparecieron en los primeros 30 días después de la exposición a TMP-SMX (248).

Se ha estudiado de forma retrospectiva por Wojciechowski y colaboradores la diferencia entre tratamiento preventivo con trimetoprim 800 mg y sulfametoxazol 160 mg diario 30 días y posteriormente 3 veces en semana durante 5 meses (grupo 1) frente a la profilaxis con trimetoprim 800 mg y sulfametoxazol 160 mg 3 veces en semana 6 meses y ciprofloxacino 250 mg cada 12h 30 días (grupo 2). Al año, más pacientes en el Grupo 1 desarrollaron ITU sintomática (23,6% frente a 10,8%) y el tiempo promedio a la primera ITU fue más corto. La tasa de pielonefritis no fue significativamente diferente. Hubo una incidencia similar de bacterias entéricas Gram-negativas resistentes a TMP-SMX y ciprofloxacino en los Grupos 1 y 2 (320). En un ensayo clínico de 50 trasplantados renales se aleatorizaron los pacientes en dos grupos seguidos durante un año, en el Grupo 1 recibieron TMP-SMX 800/160 mg diario 6 meses y en el Grupo 2 recibieron la misma dosis de TMP-SMX y ciprofloxacino 250 mg cada 12 h durante un mes. Se documentó ITU sintomática en el 32% de pacientes del Grupo 1 y 12% en el Grupo 2 ($p = 0,026$). El tiempo promedio para el desarrollo del primer caso de infección fue el mismo para ambos grupos y fue máximo en el primer mes (321).

La profilaxis con ciprofloxacino de 250 a 500 mg diario se ha mostrado tan efectivo como trimetoprim-sulfametoxazol en la prevención de ITU pero fue asociado a neumonía por *Pneumocystis carinii*. Sin embargo, nitrofurantoína no fue efectiva en la prevención de las ITU (168).

Se realizó una revisión sistemática y un metanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados; y se observó que una dosis elevada de trimetoprim-sulfametoxazol parece ser superior a una dosis baja y que ciprofloxacino fue superior a trimetoprim-sulfametoxazol en evitar la aparición de bacteriuria. El número de pacientes necesario a tratar para prevenir un episodio de sepsis con bacteriemia fue de 9 (intervalo de confianza del 95% de 8 a 27) (252). En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, prospectivo, 95 receptores renales de donante vivo se dividieron en dos grupos: el grupo 1 (n=63) recibió dosis bajas a moderadas de TMP-SMX (80/400 mg ó 160/800 mg, diariamente) y el grupo 2 (n=32) altas dosis de TMP-SMX (320/1600 mg, diariamente) durante un mes. Al final de este período, todos los pacientes fueron sometidos a una profilaxis adicional de 5 meses con dosis bajas de TMP-SMX (160/800 mg al día). Se observó ITU (urocultivo positivo) en aproximadamente el 25% de los pacientes en dosis altas frente al 49,2% en aquellos con profilaxis de dosis baja a moderada, con una diferencia estadísticamente significativa. La proporción de bacterias resistentes a TMP-SMX fue comparable en ambos grupos. Estos autores recomiendan la profilaxis con altas dosis de TMP-SMX (320/1600 mg al día) en los trasplantados renales durante el primer mes después del trasplante (322).

Según algunos autores, los pacientes con diabetes mellitus, aquellos en tratamiento con ciclofosfamida o con altas dosis de corticoides, con una historia de infección durante la hospitalización del trasplante o con una historia de ITU de repetición previa al trasplante y aquellos con alta incidencia de *Pneumocystis carinii* tras el trasplante podrían ser candidatos a profilaxis antibiótica indefinida (179).

La nefropatía por reflujo secundaria al reflujo vesicoureteral se observa en un 10 a un 30% de los pacientes con enfermedad renal terminal. La mayor morbilidad del reflujo vesicoureteral persistente a los riñones nativos se debe a la ITU, la pielonefritis y la bacteriemia. La inmunosupresión tras el trasplante puede favorecer su ocurrencia. En el estudio de Agarwal y colaboradores se realizó nefroureterectomía ipsilateral al lado del trasplante en un acto único y en el caso de reflujo bilateral se realizaba observación del lado contralateral. Estos autores defienden que la extracción del riñón reduce la posibilidad de ITU en estos riñones un 50% (323). En un estudio llevado a cabo desde 1984 a 1995 se analizaron 820 trasplantados renales y un 4% presentaron reflujo vesicoureteral documentado. Los pacientes en los que se realizó reimplante ureteral previo al trasplante presentaron menor incidencia de ITU que los pacientes con nefrectomía bilateral previa o el grupo de pacientes con reflujo persistente en el momento del trasplante. Sin embargo, la supervivencia del injerto fue menor en los pacientes con

reimplante. La supervivencia global del injerto fue significativamente inferior en los pacientes con reflujo vesicoureteral (324).

Se ha sugerido que la nefrectomía bilateral en pacientes con nefropatía por reflujo podría reducir la morbilidad de la ITU e incrementar la supervivencia del injerto, además de mantener el equilibrio endocrino, excretor y hemodinámico. Sin embargo, este procedimiento está asociado a mortalidad y morbilidad importante, por lo que sería más prudente recomendarlo en pacientes con infecciones poco controladas y sintomáticas o en reflujo masivo. También se ha sugerido la corrección endoscópica del reflujo como técnica más beneficiosa que la nefrectomía antes del trasplante. En el estudio de Bouchot y col. se observó un aumento de la incidencia de ITU sintomática en los pacientes con reflujo vesicoureteral no infectados sin cirugía previa frente a los pacientes trasplantados después de una corrección quirúrgica exitosa de reflujo vesicoureteral no infectado en riñones nativos (42,8% frente a un 18%). Estos autores recomiendan la realización de cirugía previa al trasplante en los pacientes con reflujo vesicoureteral grado 3 ó 4 a los riñones nativos (325).

Existe preocupación por la morbilidad ocasionada por la cirugía del reflujo previa al trasplante, por lo que algunos centros esperan, vigilan los síntomas y en función de los mismos toman una decisión quirúrgica. Cuando se analizó la incidencia de ITU en función de la causa de la enfermedad renal terminal se observó una mayor incidencia en los pacientes con enfermedad renal poliquística frente a los pacientes con glomerulonefritis o con nefropatía por reflujo. La ITU de repetición fue más frecuente en los pacientes con nefropatía por reflujo, pero ninguno desarrolló bacteriemia. Casi el 60% de los pacientes con reflujo vesicoureteral no desarrollaron ITU. Por ello, se recomienda realizar corrección quirúrgica o nefroureterectomía por reflujo pretrasplante sólo en aquellos pacientes con ITU de repetición o bacteriemia mientras se encuentren en diálisis (326).

En otro estudio, la nefrectomía bilateral previa al trasplante se ha recomendado selectivamente en pacientes con pielonefritis crónica con ITU, reflujo vesicoureteral mayor, glomerulonefritis inmunológicamente activa y riñones poliquísticos muy grandes o infectados. Esta intervención se ha asociado a una mortalidad global del 3,6%, siendo la edad el factor de riesgo más significativo en la mortalidad. Otros factores de riesgo fueron el fallo renal preoperatorio y la cirugía adicional en el momento de la nefrectomía bilateral. La tasa de morbilidad fue del 58,7% (327).

Algunos autores no consideran conveniente la cirugía del reflujo vesicoureteral previa al trasplante en los casos en los que el uréter es estrecho o sin infección, pero sí realizar nefroureterectomía en los casos en los que el uréter está dilatado, es refluyente y está infectado (328).

Mantener la glucosa sérica bajo control en pacientes inmunosuprimidos es otra medida preventiva importante. La diabetes mellitus ha sido considerada como un factor de riesgo para ITU. La infección en estos pacientes puede progresar a condiciones más severas (cistitis enfisematosa, pielonefritis xantogranulomatosa...) debido a la reacción inmune alterada del huésped y a los desórdenes anatómicos y funcionales del tracto urinario (51).

4.4.2. Profilaxis de infecciones del tracto urinario de repetición.

En el período inmediato postrasplante la retirada de los catéteres urinarios es importante en la prevención de las infecciones urinarias de repetición (ITUr). Otra estrategia para prevenir la ITUr es resolver las condiciones tratables quirúrgicamente como los cálculos, la estenosis ureteral, el reflujo vesicoureteral y el drenaje de los quistes infectados o la nefrectomía de los riñones poliquísticos (168).

En el caso de ITUr se realizarán medidas preventivas habituales (hidratación, vaciado vesical frecuente y en mujeres tras las relaciones sexuales limpieza de delante a atrás) y se extenderá el tratamiento antibiótico a 6 semanas. Se recomienda la ingesta de agua abundante ya que inhibiría la sedimentación bacteriana. La actividad sexual puede alterar la microbiota y producir colonización bacteriana de la uretra y genitales.

Algunos autores han recomendado la profilaxis antibiótica indefinida en pacientes con diabetes, en tratamiento con ciclofosfamida o altas dosis de corticoides y aquellos con una historia previa de ITUr antes del trasplante o infección durante el ingreso del trasplante con un nivel de evidencia 3B (224). Las profilaxis antibióticas prolongadas deben ser indicadas con precaución por el aumento de las resistencias, la infección por *Clostridium difficile* y otros efectos adversos (152). Las dosis bajas de antibiótico profiláctico previenen las infecciones urinarias de repetición, pero podrían crear cepas bacterianas persistentes con mayor capacidad de invadir el urotelio, formando parte de la microbiota (296)

La profilaxis con nitrofurantoína de las infecciones urinarias de repetición no fue efectiva en el estudio de Memikoğlu y col (203).

Si el tratamiento falla consideraremos otras opciones como estrógenos vaginales en mujeres postmenopausicas. No existe mucha información acerca de estas estrategias de profilaxis para evitar el impacto de las ITUr en trasplantados renales: zumo de arándanos, estrógenos vaginales, probióticos e inmunoprofilaxis (329). El uso de extracto de arándanos, L-metionina, estrógenos tópicos o *Lactobacillus* tópico puede ser administrado en trasplantados con ITUr (75). La D-Manosa inhibe la unión de las fimbrias tipo 1 a la superficie celular, pero se necesitan más estudios para recomendar su uso. Existen resultados contradictorios en los estudios con arándanos para la prevención de ITUr. El consumo de zumo de arándanos ha sido propuesto para reducir la incidencia de ITUr, sin embargo, algunos estudios no han encontrado ese efecto protector. El arándano rojo reduce la adherencia de *Escherichia coli* a las células uroepiteliales. Varios centros que realizan trasplante utilizan jugo de arándano o la acidificación de la orina con L-metionina como profilaxis de primera línea, ya que estas sustancias no provocan resistencia a los antibióticos. Sin embargo, a pesar del uso generalizado del jugo de arándano y la L-metionina, no hay evidencia de su eficacia en trasplantados renales.

Se realizó un análisis retrospectivo de trasplantados renales con 2 ó más infecciones urinarias al año: 39 pacientes se sometieron a profilaxis con 100 ml al día de jugo de arándano, 25 pacientes tomaron 1500 mg al día de L-metionina, 18 pacientes tomaron ambas modalidades y 30 pacientes sin profilaxis sirvieron como controles. La ITU fue definida como un urocultivo positivo con piuria y/o síntomas. La profilaxis redujo significativamente la incidencia anual de ITU en un 58,3% en la población de estudio, a diferencia del grupo control. El 53,7% de los pacientes sintomáticos reportaron alivio de los síntomas y la piuria o nitrituria desapareció en el 42,4% de los pacientes con tira reactiva positiva. El arándano redujo el número anual de episodios de ITU en un 63,9% de $3,6 \pm 1,4$ a $1,3 \pm 1,3$ episodios por año y L-metionina en un 48,7% de $3,9 \pm 1,8$ a $2 \pm 1,3$ episodios por año. Los síntomas se redujeron significativamente con la terapia de combinación. El jugo de arándano y la L-metionina redujeron con éxito la incidencia de ITU después del trasplante renal. La L-metionina debe usarse solo si el aclaramiento de creatinina es de al menos 30 ml/min para evitar la acidosis (330).

Las intervenciones encaminadas a disminuir el riesgo de rechazo permitirían a los clínicos usar una terapia inmunosupresora menos intensa, lo cual disminuiría las complicaciones infecciosas (147).

El seguimiento se realiza en función de cada centro. Se realizan análisis de sangre y orina en las revisiones habituales. En algunos centros se realiza seguimiento en días alternos el

primer mes, dos veces en semana el segundo mes, semanalmente el tercer mes y posteriormente mensual durante un año (258).

4.5.Repercusión sobre el injerto renal.

4.5.1.Definiciones.

Se ha establecido la función del injerto en cuanto a los siguientes parámetros: tasa de filtración glomerular estimada al año del trasplante según la fórmula de Colaboración Epidemiológica de la Enfermedad Renal Crónica (CKD-EPI), nivel de creatinina plasmática y proteinuria.

La insuficiencia renal se ha establecido con una tasa de filtración glomerular menor de 60 ml/min/1,73 m² o una disminución en la tasa de filtración glomerular mayor o igual a 10 ml/min/1,73 m² (331).

La clasificación RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, and End-stage kidney disease) nació en Mayo de 2004 para definir y estratificar la severidad del daño renal agudo (riesgo sería el incremento de creatinina de más del 50%, daño de más del 100% y fallo de más del 200%). Tres años más tarde se propuso la clasificación AKIN (Acute Kidney Injury Network) con el objetivo de aumentar la sensibilidad y especificidad del diagnóstico del daño renal agudo. No se ha demostrado superioridad de una u otra clasificación (332). El deterioro de la función renal esta definido por los criterios del grupo AKIN como la elevación mayor de 0,3 mg/dl (o más del 50% del basal) o por la presencia de oliguria (>0,5 ml/kg/h) por más de 6 horas (333).

La disfunción del injerto fue definida como un aumento superior al 20% en el nivel de creatinina plasmática (221). La disfunción precoz del injerto es la complicación más frecuente tras el trasplante renal.

La función renal retrasada (FRR), definida como la necesidad de diálisis, oligoanuria o retraso en el descenso de la creatinina plasmática en la primera semana postrasplante; tiene como causa principal la agresión renal por la isquemia y posterior reperfusión asociada a factores inmunológicos. Sin embargo, en algunos casos puede existir un componente prerrenal o posrenal (334). La función retrasada del injerto en la mayoría de los estudios se ha definido como la necesidad de diálisis en la primera semana postrasplante (en algunos se ha excluido la necesidad de una única sesión para el tratamiento de la hiperpotasemia).

La pérdida del injerto ha sido definida como la necesidad de una nefrectomía del injerto, de retransplante o de reiniciar la diálisis (335).

La tasa de supervivencia del injerto renal es del 95% para trasplantados de donante vivo y del 89% para los de donante cadáver al año del trasplante, las tasas disminuyen al 80% y 67%, respectivamente, a los 5 años después del trasplante. La principal causa de pérdida de injerto es la nefropatía crónica del aloinjerto. Entre los motivos de la disminución de la supervivencia del injerto a largo plazo pueden estar las toxicidades crónicas asociadas a los inhibidores de la calcineurina, el estándar actual de inmunosupresión. El rechazo agudo debe ser confirmado histológicamente tras la sospecha clínica (aumento inexplicado de la creatinina sérica mayor o igual al 25% desde el inicio, disminución inexplicada de la producción de orina; fiebre e hipersensibilidad del injerto o creatinina plasmática que permanece elevada en los 14 días posteriores al trasplante) (331). Se realiza una biopsia renal y un análisis histológico de acuerdo con el sistema de clasificación Banff para establecer el tipo de rechazo (336). Las causas predominantes de pérdida del injerto descritas por Luan y colaboradores son el rechazo agudo o crónico en un 75%, seguido de las infecciones en un 7,5% (278).

El rechazo agudo también se asocia a una menor supervivencia del injerto. Para Abu Jawdeh y col. la recurrencia de la enfermedad renal primaria es la tercera causa más frecuente de pérdida del injerto, tras el rechazo y la muerte del paciente. Entre las causas infecciosas de daño renal se encuentran las infecciones del tracto urinario, citomegalovirus (CMV), virus de Epstein Barr (VEB), histoplasma o virus BK. Otras causas de daño renal son la obstrucción del tracto urinario (estenosis ureteral, vejiga neurógena, linfocele...), la trombosis arterial o venosa, y la enfermedad linfoproliferativa postrasplante (más frecuente en VEB seronegativos) (337)

Las causas infecciosas más infrecuentes de la disfunción crónica del aloinjerto incluyen la crioglobulinemia asociada con la hepatitis C, la enfermedad linfoproliferativa postrasplante asociada al VEB y la citotoxicidad directa de la infección adenoviral (serotipos 11, 34 y 35) o del parvovirus B19 (269).

El rechazo y las infecciones son los dos mayores determinantes de la supervivencia del injerto. Los injertos de donantes con criterio expandido tienen un riesgo de fracaso del injerto de más de 1,7 veces comparado con los riñones de donantes con criterios estándar. Aunque los factores del donante tienen un efecto significativo en los resultados del trasplante renal, la función del injerto no sólo depende de las características del injerto y del donante, sino de la combinación de factores del donante y del receptor (dificultad

operatoria, sepsis, inmunosupresores, lesión por reperfusión, etc.) (335).

4.5.2. Relación entre la infección urinaria y el daño renal.

La historia natural de las infecciones del tracto urinario (ITU) en la gran mayoría de los casos tiene un curso benigno, sin embargo, en algunas ocasiones puede originar gran morbilidad (Kunin 1985).

El desarrollo, evolución y consecuencias de las ITU dependerá principalmente de 2 factores que tienen que ver con la virulencia de la bacteria y con las condiciones del huésped.

En general, una infección del tracto urinario bajo no produce afectación de la función renal (Funfstuck, Ott et al. 2006), sin embargo, hasta en un 30% de las cistitis existe afectación por infección silente o subclínica del parénquima renal; sobretodo cuando hay antecedentes de ITU en el mes previo o ITU de más de 7 días de evolución (338). En un estudio de 100 trasplantados renales seguidos durante 1 año se observó una creatinina plasmática por encima de 2 mg/dl en el 36,9% de los pacientes con infección urinaria y en un 16% de los que no presentaron infección (Hussain, Rizvi et al. 2003).

Las ITU recurrentes constituyen un factor de riesgo que predispone al desarrollo de daño renal (339), (340). Es bien conocido que la infección urinaria perpetuada por anomalías anatómicas y/o funcionales (por ejemplo litiasis, uropatía obstructiva, etc.) produce cicatrices renales que posteriormente pueden desembocar en alteraciones de la función renal e insuficiencia renal (8). Las infecciones urinarias del tracto inferior de repetición (ITUr), por tanto, pueden comprometer la supervivencia del trasplante y la calidad de vida del paciente. Sin embargo, las ITUr no han sido generalmente aceptadas como una causa de disfunción del injerto tardío. Muller y col. sí encontraron que los pacientes con antecedentes de ITUr eran más propensos a desarrollar nefropatía crónica del aloinjerto. Esta asociación alcanzó significación estadística más allá de los primeros 2 años después del trasplante (269).

El daño renal agudo, así mismo, está asociado con pérdida del injerto y mortalidad del paciente. Las alteraciones de la función renal pueden llevar a importantes consecuencias por incremento del riesgo de otras complicaciones o de la funcionalidad futura de la unidad renal; representan el 1% de los ingresos hospitalarios (333). Las infecciones son la causa más frecuente de daño agudo del injerto renal, sin embargo, los

estudios de función renal a largo plazo son inconsistentes. El efecto a largo plazo de las ITUr en la función del injerto o en la supervivencia no ha sido aclarado (168).

En un estudio español de 161 trasplantados renales la pielonefritis con fallo renal ocurrió en un 55% de las ITU sintomáticas con posterior recuperación completa sin ninguna consecuencia (153).

La prevalencia de la disfunción renal relacionada con la infección supera ampliamente los episodios de rechazo agudo y la toxicidad de los inhibidores de la calcineurina. Sin embargo, la severidad del fallo renal es menor en los casos de infección que en los de rechazo agudo aunque mayor en la toxicidad por ciclosporina. En la serie de Nampoory y colaboradores el daño renal por infecciones fue más frecuente en trasplantados de donante vivo no emparentado que de donantes emparentados o de cadáver (341).

La infección del tracto urinario en los primeros 3 meses postrasplante a menudo se presenta como pielonefritis y se asocia con tasas relativamente altas de bacteriemia. Los episodios posteriores suelen ser subclínicos y se manifiestan como bacteriuria asintomática. Se sabe que la pielonefritis del injerto causa disfunción aguda del mismo, pero el impacto a largo plazo es menos claro. Se ha sugerido que el impacto en la supervivencia del injerto no es significativo, sin embargo, en el análisis por subgrupos las ITU en los 3 primeros meses después del trasplante podrían asociarse a un efecto adverso a largo plazo. La importancia de las ITU tardías (más allá de los primeros 6 meses) también es un área de controversia (269).

Se ha observado un peor pronóstico en el grupo de pielonefritis temprana frente a la pielonefritis posterior a 6 meses postrasplante (342). La incidencia de ITU precoz se ha asociado a la función tardía del injerto, sin embargo, la supervivencia del injerto a los 2 años se ha observado similar en pacientes con y sin ITU precoz (343).

El impacto final de las infecciones urinarias en términos de rechazo crónico o disfunción del injerto está en controversia. Las infecciones tardías, tradicionalmente asociadas a buen pronóstico, han sido recientemente relacionadas con riesgo de rechazo o disfunción del injerto. La bacteriuria asintomática ha sido asociada a mayor riesgo de disfunción del injerto, esto podría ser debido a que las causas de la infección son también responsables del deterioro del injerto y a la diferente precisión de las técnicas diagnósticas (75).

En el estudio de Singh y col. se detectó una menor tasa de filtración glomerular estimada en pacientes que presentaron bacteriuria y posterior rechazo agudo, comparado

con los pacientes que sólo habían presentado rechazo agudo. Sin embargo, los trasplantados que presentaron algún episodio de pielonefritis aguda no presentaron descenso de la tasa de filtración glomerular estimada al año del trasplante en comparación con los que no tuvieron pielonefritis (248). En el caso del estudio llevado a cabo por Gołębiowska y col; en los trasplantados renales con infección del tracto urinario superior se detectó un aumento de la creatinina plasmática, sin embargo, no se observó deterioro de función del injerto a los 12 meses del seguimiento (191). En otro estudio se observó una menor tasa de filtración glomerular en los pacientes con infecciones urinarias al final del seguimiento (2 años), pero no hubo relación entre la ITU y la mortalidad o la supervivencia del injerto (199). Al realizar pruebas de imagen nucleares para valorar la función renal se observó una tendencia al deterioro de la función renal en los pacientes con ITU tras el trasplante (344).

En el estudio de Augliè y colaboradores se analizaron 186 trasplantados renales de cadáver, con una media de seguimiento de 44 meses, y se establecieron dos grupos en función de la tasa de filtración glomerular estimada (<40 ml/min y > 56 ml/min) al año del trasplante. Se observaron 9 variables independientes asociadas con peor función del injerto al año del trasplante: hialinosis arteriolar en la biopsia preimplante, infección del tracto urinario temprana, rechazo agudo, injertos de criterio expandido, donante mujer, donante con enfermedad cerebrovascular y muerte cerebral, mayor edad del donante y del receptor. Se observó una función retrasada del injerto en el 31,7%. No se observaron diferencias entre los grupos en la creatinina del donante, sodio, tiempo de isquemia fría, terapia de inducción, sexo femenino del receptor, función retrasada del injerto e infecciones urinarias del postrasplante tardío. Además, la diabetes mellitus previa al trasplante disminuyó la probabilidad de deterioro de la función renal, probablemente por la hiperfiltración asociada. El empeoramiento de la supervivencia del injerto al año y 3 años del trasplante se asoció a la función retrasada del injerto y niveles elevados de glomeruloesclerosis en la biopsia preimplante (345).

En el estudio de Ooms y col. la media de la tasa de filtración glomerular fue significativamente inferior en el grupo de trasplantados renales con infecciones urinarias a los 3, 6, 9 y 12 meses postrasplante frente a los trasplantados sin infecciones. Hubo una tasa de infecciones urinarias del 28% en pacientes no caucásicos y no se corrigió la tasa de filtración glomerular a un origen Africano Americano, por lo que esto podría contribuir a la baja tasa de filtración glomerular en el grupo de infecciones urinarias (Ooms, J et al. 2017). Pellé y col. detectaron un aumento de la creatinina plasmática y un aclaramiento

de creatinina disminuida al año de haber padecido una pielonefritis aguda y a los 4 años del seguimiento en comparación con los trasplantados renales con infecciones del tracto urinario no complicadas, pero no encontraron diferencias significativas en la supervivencia del injerto. Sin embargo, a los 30 meses del seguimiento, la supervivencia del injerto fue del 85% en pacientes sin pielonefritis y del 76% con pielonefritis, por tanto podrían haberse encontrado diferencias significativas en una muestra mayor. En el análisis univariante los factores de riesgo para el deterioro de la función renal fueron la proteinuria al año del trasplante, la diabetes mellitus, el rechazo agudo y la pielonefritis aguda. La pielonefritis aguda supuso un factor de riesgo independiente asociado al deterioro de la función renal. En el análisis multivariante los factores asociados con la pérdida del injerto fueron la edad del donante, el origen del injerto (donante vivo o cadaver) y la tasa de filtración glomerular al año del trasplante; ni el rechazo agudo ni la pielonefritis aguda fueron factores independientes para la pérdida del injerto (164).

En un estudio de 209 trasplantados renales seguidos durante 1 año postrasplante la función del injerto medida por aclaramiento de creatinina fue peor en pacientes con ITU. Todos los casos de pielonefritis y urosepsis se acompañaron de un aumento significativo de la creatinina plasmática (con una media de 0,49 mg/dl). Sin embargo, a los 24 meses de seguimiento ningún tipo de ITU provocó efectos en la función renal medido por el nivel de creatinina y el aclaramiento de creatinina. Esto podría explicarse porque los pacientes con peor función renal fueran más propensos a desarrollar ITU, o bien que la infección urinaria no permitiese una completa recuperación de la función renal tras el trasplante sin provocar un deterioro progresivo de la misma (157).

Giral y col. revisaron 180 trasplantados renales con algún episodio de pielonefritis aguda. Los factores asociados con pérdida del injerto fueron haber tenido algún episodio de pielonefritis aguda en los tres primeros meses del trasplante, más de 2 trasplantes renales, mas de una incompatibilidad de antígeno leucocitario humano de histocompatibilidad (HLA)-A-B-DR, edad del donante o receptor mayor a 55 años, infección por CMV y algún episodio de rechazo agudo; además de la inducción con anticuerpos antilinfocíticos (ALG), antitimocitos (ATG) o monoclonales (OKT3). La pielonefritis conllevaría una pérdida de nefronas por daño directo en el tejido y por respuesta inmune ante la infección en los tres primeros meses. Estos autores no consiguieron demostrar una menor supervivencia a largo plazo del injerto ni la asociación de la pielonefritis con episodios de rechazo agudo (207).

En el estudio retrospectivo de Abbott de 28.942 receptores renales se observó una asociación independiente de las infecciones del tracto urinario tras el trasplante con la muerte y pérdida del injerto. La supervivencia del injerto acumulada tras ITU fue del 84% al año, del 78% a los 2 años y del 73% a los 3 años. La ITU tardía y la ITU con hospitalización fueron significativamente asociadas con un mayor riesgo de pérdida del injerto. La infección como causa de pérdida del injerto ocurrió en el 6,5% de los pacientes frente al 5% de las pérdidas del injerto no relacionadas con ITU. Sin embargo, la causalidad no se estableció en este estudio basado en el registro ya que las muertes de los pacientes fueron predominantemente de causas cardiovasculares más que infecciosas y, aunque las tasas de pérdida de injerto fueron ciertamente más altas en aquellos con ITU tardías, las tasas de pérdida de injerto específicamente debido a la infección no fueron significativamente diferentes. Esto planteó la cuestión de si esto era un efecto causal directo o si las ITU eran simplemente un marcador de una enfermedad subyacente grave (190).

Se ha informado de una supervivencia del paciente y del injerto menor en el grupo de pielonefritis en los 30 días postrasplante (174). Sin embargo, en los estudios de Kamath y Fiorante la pielonefritis aguda no afectó a la supervivencia del injerto. Los factores que se asociaron a un aumento de la pérdida del injerto fueron: edad mayor a 40 años, sexo femenino, tratamiento con anticuerpos anti-CD3, episodios de rechazo agudo, enfermedad por CMV, bacteriemia y neumonía bacteriana (187). En el estudio de Fiorante y col; 7 pacientes de los 19 trasplantados renales con pielonefritis desarrollaron algún episodio de rechazo agudo y en la mitad de los casos la pielonefritis ocurrió antes del rechazo (188).

En el análisis de Memikoğlu y col. se observó a largo plazo unas cifras de pérdida del injerto aumentadas y mayores niveles de creatinina plasmática en pacientes con infecciones urinarias, pero no mayor tasa de fallecimientos. Esto podría ser debido al descenso de las dosis de tratamiento inmunosupresor durante la infección y al daño renal ocasionado por la pielonefritis (Memikoglu, Keven et al. 2007). Los pacientes que desarrollaron infección urológica tenían peor función del injerto a los 12 meses del trasplante de forma estadísticamente significativa en otro estudio. La asociación entre la infección y la función inmediata del injerto o la función retrasada del injerto no fue estadísticamente significativa. No existieron pérdidas del injerto ni fallecimientos asociados a infecciones urinarias (210).

Analizando 1.676 trasplantados renales se informó que la tasa de supervivencia a los 6 y 12 meses fue menor en los pacientes con episodios infecciosos (94,3% y 92,3%) respecto a los que no presentaron complicaciones infecciosas (98,1% y 98,1% respectivamente). La tasa de supervivencia del injerto a los 6 meses fue del 94,5% y a los 12 meses del 93,2% en los pacientes con complicaciones infecciosas; y del 97,6% y 97,5% respectivamente en los trasplantados sin infecciones (154).

Para Graversen y col. el impacto negativo en la supervivencia del injerto y mortalidad se observa en las infecciones severas del tracto urinario (las que requieren hospitalización) (209). Se detectó una menor supervivencia de los pacientes y del injerto en casos de sepsis urinaria (148). Las infecciones que llegan al torrente sanguíneo y la pielonefritis enfisematosa del injerto han sido asociados con pérdida del injerto (248). Así mismo, la candidiasis invasiva se ha asociado con la pérdida del injerto (155).

Por el contrario, no se observó efecto de la infección urinaria sobre la supervivencia del paciente o del injerto en el estudio de Takai y col. (Takai, Tollemar et al. 1998). En un estudio español prospectivo multicéntrico con un seguimiento mínimo de 1 año se observó que la ITU bacteriana no estaba asociada a la pérdida del injerto (151). Al igual que en otro estudio de 500 trasplantados renales seguidos una media de 42 meses en los que no se objetivó aumento del riesgo de pérdida del injerto renal debido a ITU (160). Otros autores no han observado la asociación de la ITU con un deterioro de la función del injerto (206) o no detectaron fallecimientos o pérdidas del injerto asociadas a ITU (173). Papatiriu y col. tampoco detectaron afectación de la función renal a largo plazo debido a ITU (189). Tampoco se observaron diferencias en la supervivencia del injerto y del paciente al año de seguimiento en los pacientes que desarrollaron ITU de repetición de entre 105 trasplantados renales en el estudio de Camargo y col. (197). En un estudio de 867 trasplantados renales no se observaron diferencias entre pacientes con o sin ITU respecto a el rechazo agudo, la función del injerto, la pérdida de injerto o la mortalidad al año (286), (244).

Los trasplantados con complicaciones urológicas tienen un mayor riesgo de infección del tracto urinario. Sin embargo, la ITU en estos pacientes no parece influir en la disminución de la función del injerto o la menor supervivencia del injerto (244)

En un estudio de 24 trasplantados renales en los que se realizó reconstrucción del tracto urinario previo al trasplante se observó un riesgo aumentado de ITU y una tendencia a la disminución de la función del injerto (no significativa) (198).

La reducción de la tasa de filtración glomerular estimada es mayor en pacientes con ITU causadas por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido probablemente debido a la existencia de daño renal agudo por la función retrasada del injerto. La tasa de filtración glomerular estimada baja y la creatinina plasmática elevada fueron factores de riesgo para el desarrollo de ITU de repetición. La aparición de ITU fue más precoz en los casos en los que participaron bacterias multiresistentes (213).

Según estos estudios las infecciones del tracto urinario inferior y la bacteriuria asintomática no tendrían influencia en la tasa de filtración glomerular a largo plazo, a diferencia de la pielonefritis aguda, cuyo papel en el deterioro de la función renal está aún en controversia. Esto podría deberse a que se intenta establecer una relación causal directa entre la pielonefritis y la función del injerto, sin embargo la disminución de la supervivencia del injerto podría deberse a la bacteriemia, enfermedad por CMV y los episodios de rechazo agudo que se observan con mayor incidencia en los pacientes con pielonefritis, tal y como postulan Kamath y col.

4.5.3.Etiología.

Son múltiples los factores que pueden estar involucrados en la alteración de la función renal en el contexto de las ITU.

En el caso de la insuficiencia renal aguda (IRA), el origen puede ser:

1. Prerrenal: depleción de volumen, shock, etc.
2. Renal: (a) A nivel glomerular como el caso de la glomerulonefritis post-infecciosas relacionada con *Proteus* y *Pseudomona*; glomerulonefritis focal y segmentaria en pacientes con reflujo vesicoureteral; o bien, glomerulonefritis por cambios mínimos o membranosa en relación al uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). (b) A nivel intersticial en relación a fármacos empleados para el tratamiento de la ITU o bien a los AINEs recibidos. (c) A necrosis tubular aguda (NTA) de tipo isquémica (depleción de volumen, shock o AINEs de forma crónica) o tóxica por antibióticos nefrotóxicos.
3. Posrrenal en relación a obstrucción, por ejemplo por litiasis infectiva (pudiendo estar en relación con *Proteus ssp.*), necrosis papilar, etc.

La etiología de la insuficiencia renal crónica correspondería a la progresión de la IRA.

Los antibióticos pueden ser agentes nefrotóxicos (337). Se ha relacionado la pérdida del injerto con la disminución de la terapia inmunosupresora que se requiere en algunos casos de infecciones complicadas activas (167).

Cuando se produce nefropatía por virus BK, se han informado unas tasas de pérdida del injerto entre el 10 y el 80%, en función del deterioro de la respuesta celular y humoral; y del grado de carga viral y la persistencia de su replicación. El alcance de la contribución de la infección por CMV a la disfunción crónica del aloinjerto sigue siendo controvertido. Se ha descrito una glomerulopatía inmunotactoide y una nefritis intersticial monocítica en el contexto de una infección aguda por CMV. Se cree que estos efectos indirectos del CMV afectan la supervivencia del injerto principalmente a través de un mayor riesgo de rechazo agudo. Esto podría representar una relación bidireccional. La infección por CMV puede predisponer al rechazo agudo por medio de los mecanismos descritos anteriormente y, a la inversa, la inmunosupresión potenciada desplegada para tratar el rechazo agudo puede predisponer a la infección o reactivación del CMV. Existe cierta evidencia, principalmente de modelos animales, que sugiere un papel directo del CMV en la mediación de la disfunción crónica del aloinjerto. La infección por CMV ha demostrado tener efectos proinflamatorios y profibróticos (269).

Se cree que las infecciones urinarias también podrían reactivar una infección por citomegalovirus, lo cual contribuiría al inicio de un episodio de rechazo agudo del trasplante (86).

La infección por citomegalovirus se ha relacionado con la disfunción del injerto y se sugiere que esto se podría modificar con profilaxis antiviral y micofenolato mofetil (346); sin embargo, la idea de que la profilaxis frente a CMV mejoraría la función renal no se ha demostrado en otros estudios.

4.5.4.Patogenia.

Un importante número de pacientes con ITU presentan sólo signos de pielonefritis subclínica (347), esto corresponde a una afectación silente (colonización) del parénquima renal que se observa hasta en un tercio de los casos (348, 349).

Existen factores de riesgo para presentar pielonefritis subclínica: síntomas inadvertidos de más de una semana de evolución antes de iniciar tratamiento, diabetes mellitus, inmunocomprometidos, embarazadas, alteraciones anatómicas del tracto urinario, reflujo vesicoureteral, historia de pielonefritis en el último año, ausencia de mejoría de síntomas tras 3 días de iniciar el tratamiento (350) , edad menor de 5 años o

infección por *Proteus spp.* (348). También puede presentarse en otros casos en los que estos factores no estén presentes.

En ocasiones los síntomas de ITU se consideran triviales, por lo que puede haber sintomatología leve de pielonefritis que no es diagnóstica como tal, siendo tratados empíricamente sin adecuados estudios y control; y pudiendo posteriormente desarrollar afectación de la función renal (351).

La mayoría de los pacientes con pielonefritis subclínica tienen recuentos bacterianos mayores de 10^5 unidades formadoras de colonias por mililitro (UFC/ml), pero la especificidad de este hallazgo no es suficientemente significativa a nivel clínico (350).

La ITU puede provocar alteración de la función renal: nefritis tubulointersticial (inflamación aguda de túbulos e intersticio renal). En la mayoría de los casos es de origen farmacológico (70%) pero también puede asociarse a procesos autoinmunes, infecciosos o neoplásicos. La triada clásica se presenta sólo en el 10% de los casos y se caracteriza por fiebre, exantema y eosinofilia. El diagnóstico se realiza a través de la biopsia renal pero en muchos casos se espera la respuesta posterior a la retirada del fármaco (352). La gammagrafía renal tiene un 86% de sensibilidad para establecer si existe daño renal (350).

La afectación está en muchos casos relacionada con la respuesta del huésped, si es excesiva provocará patología aguda con daño importante y fallo renal; cuando es menos severa y se cronifica puede provocar atrofia tubular, inflamación intersticial y fibrosis al atacar el sistema pielocalicial y el parénquima renal (353).

Existen factores dependientes de la bacteria, del huésped y/o de ambos a través de los cuales se puede explicar la afectación renal en el contexto de las ITU.

Factores dependientes de la bacteria

En un 80 a un 90% de los casos *E. coli* es el agente causal de las ITU (354), (355), (356).

Para que se produzca la infección la bacteria necesita adherirse a la célula, multiplicarse intracelularmente y colonizar el tejido a partir del cual puede diseminarse o persistir (353).

La afectación renal dependiente de la bacteria tiene que ver con la capacidad de esta de infectar la médula renal. Este mecanismo no está del todo claro, se establece que la afectación por vía ascendente (en un sistema sin reflujo vesicoureteral) tiene que ver con la virulencia y las propiedades de adherirse a los tejidos (357).

Por otra parte, la habilidad de la bacteria de causar síntomas es debida a su virulencia, la cual está relacionada con factores dependientes de la superficie de la bacteria o bien con factores que son secretados y transportados al sitio de acción (353).

Los factores que determinan su virulencia son: la habilidad de colonizar el tejido por la presencia de fimbrias o pili; el daño citotóxico al tejido y a las células por las hemolisinas alfa, así como, el secuestro de hierro, la producción de hidroxamato y la presencia del antígeno K (8). También participan las adhesinas como los disacáridos Gal y Gal-B (Nicolle 2008), la propia cápsula bacteriana y el lipopolisacárido (LPS) (353), (356). Los LPS se relacionan con el daño renal por la disfunción capilar peritubular que producen (339). Estas propiedades están codificadas por estructuras cromosómicas y extra cromosómicas (358).

Las adhesinas representan el factor más importante de patogenicidad a través de varios mecanismos: atacando directamente a la célula, facilitando la liberación de productos bacterianos al tejido y promoviendo la adherencia bacteriana (353), (354).

Se ha descrito que el 82% de los pacientes con pielonefritis presentan lesión aguda del aloinjerto (aumento de más del 20% de la creatinina de base). El 62% de *E. coli* aislados que expresaron fimbria tipo P se asociaron con daño agudo del injerto, mientras que solo el 29% que no expresaron fimbria P tuvieron daño agudo del injerto (38). Las fimbrias son el segundo factor más importante en la patogénesis. Las fimbrias tipo I provocan la inflamación de la mucosa, la invasión y el crecimiento tipo *biofilm*, también estimulan procesos de fosforilación que generan elevación del calcio intracelular (353). Las fimbrias P de *E. coli* atacan a las células de los túbulos renales, mientras que las fimbrias Dr de *E. coli* atacan preferiblemente a la cápsula de Bowman.

Las fimbrias P al unirse a la mucosa provocan la liberación de citoquinas. La fimbria P es reconocida por las células renales (Gal alfa) y se adhiere a estas a través de adhesinas (papG) (353). Las papGII y la papC se encuentran en el tracto urinario superior, mientras que la papGIII predomina en el inferior(354). Esta unión al receptor provoca la liberación de ceramida que actúa como agonista del receptor tipo Toll 4 el cual provoca una respuesta inmune local que es responsable de síntomas y en consecuencia de la función renal (353).

Los 2 tipos de fimbrias actúan además de forma sinérgica: la fimbrias P colonizando el epitelio del túbulo y las fimbrias tipo I al centro del túbulo con formación de *biofilms*. Estos procesos provocan obstrucción mecánica del túbulo que está en relación con la patogénesis de la pielonefritis (353). El receptor Toll 4, y por consiguiente

la respuesta inflamatoria, también se encuentra modulado por el Factor Inhibitorio de la migración de Macrófagos (MIF) en su respuesta a los LPS (356). El MIF es una citoquina proinflamatoria que se produce en grandes cantidades en el urotelio, la presencia de LPS aumenta su producción, se une a la uromodulina y a otras proteínas (ceruplasmina, alfa-2-macroglobulina, etc.) e induce una importante respuesta inflamatoria (356).

La producción de hidroxamato junto con la presencia del antígeno K1 le confieren la propiedad de permanecer en el huésped sin causar síntomas clínicos (8).

Otro grupo de factores que están relacionados con la virulencia son los factores secretados. El más importante de estos factores es la alfa-hemolisina (353). La formación de hemolisinas causa una importante cantidad de complicaciones agudas renales (359). La alfa-hemolisina provoca lisis de eritrocitos, apoptosis de neutrófilos, linfocitos y células renales, exfoliación de células uroteliales y oscilaciones de calcio intracelular con producción de interleuquinas IL-6 e IL-8. El mecanismo fisiopatológico que provoca las complicaciones es la vasoconstricción (353). Otros factores de secreción son: Factor de necrosis citotóxica 1, toxina autotransporte (SAT), etc (353).

Factores dependientes del huésped

Tienen que ver con factores propios del huésped y con las reacciones producidas por la afectación renal.

Es bien sabido que las malformaciones del tracto urogenital predisponen a ITU y posible daño renal con la formación de cicatrices y otras lesiones, tal es el caso de las obstrucciones, reflujo vesicoureteral, etc. Otro factor que hay que considerar, dependiente del huésped y sin cambios estructurales, es el vaciado vesical (340).

El factor principal para evitar la infección es la prevención de la adherencia a la mucosa. Entre estos factores se encuentra la secreción de glucosaminas por las células transicionales que crean una película de moco, el pH bajo, la secreción de sales, urea y ácidos orgánicos que reducen la sobrevivencia de la bacteria; la proteína de Tamm-Horsfall, la exfoliación celular del tracto urinario y la respuesta inflamatoria (353)

Una serie de reacciones específicas y no específicas en el huésped pueden determinar el deterioro de la función renal (8)

La colonización del tracto urinario por bacterias provoca la liberación de lipopolisacáridos de la pared celular que representan el gatillo de la respuesta inflamatoria (357),(Bien, Sokolova et al. 2012). Esta respuesta conduce a la producción local y sistémica de citoquinas (principalmente interleuquinas IL-1, factor de necrosis tumoral

TNF-L, IL-6, IL-8) (8) ,(353) a través del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y la IL-10 (357). También se produce un desbalance entre los procesos oxidantes y antioxidantes provocando un aumento de radicales libres que estimulan procesos de inflamación y alteran la función renal (360).

La IL-6 y el G-CSF se relacionan con la presencia de hemolisinas y del factor necrotizante citotóxico en los pacientes infectados de *E coli* (357)..

La IL-6 esta relacionada con la producción de cicatrices renales; la IL-8 se relaciona con la aparición de neutrófilos en orina (353)

Esta respuesta inflamatoria puede ocasionar daño en el tejido local: es necesaria para erradicar la infección pero a su vez provoca lesiones y cicatrices (353).

Teóricamente, la infección puede provocar la pérdida del injerto por diferentes mecanismos: efecto directo de citocinas, factores de crecimiento y radicales libres como parte de la cascada de la inflamación (361).

La proteína de Tamm-Horsfall o también llamada Uromodulina funciona como una inmunoglobulina A secretora con capacidad protectora contra los microorganismos uropatógenos (8), (362), producida en la rama ascendente del asa de Henle, representa la proteína mas abundante en la orina en condiciones fisiológicas (363)

La uromodulina ejerce su protección a través de su unión a las fimbrias tipo I de las bacterias, de esta forma evita que esta unión se realice con el urotelio; además, previene la formación de litiasis inhibiendo el crecimiento de los cristales de oxalato de calcio monohidratado (362), (353) (363)

Por otra parte, la uromodulina interactúa con el sistema inmune: estimula la liberación de citoquinas proinflamatorias de los monocitos, facilita la adherencia de neutrófilos y la maduración de células dendríticas; y tiene alta afinidad para unirse a los factores C1, C1q y C3 del complemento, factor de necrosis tumoral, IL-1 e IL-8. Todas estas respuestas provocan en el intersticio una nefritis tubulointersticial que no se produce en condiciones fisiológicas por mecanismos no del todo dilucidados pero si en condiciones en las que una bacteria agrede y se produce disrupción en el túbulo (362). En este proceso también se producen anticuerpos anti-uromodulina pudiéndose determinar en sangre (363).

En conclusión, la uromodulina interviene de forma importante en la respuesta inflamatoria, tanto en condiciones normales como patológicas, frente a las ITU: la ITU estimula la producción de uromodulina y al pasar esta al intersticio genera una respuesta inflamatoria que provoca la alteración en la función renal (362)

La uromodulina urinaria se relaciona de forma positiva con la tasa de filtración glomerular y de forma negativa con la creatinina sérica. La uromodulina sérica se relaciona de forma inversa: altas concentraciones de uromodulina en orina y en suero indican deterioro de función renal (362). De la misma forma, la uromodulina sérica se relaciona de forma positiva con el factor de necrosis tumoral alfa, IL-1 beta, IL-6 e IL-8 (362)

Un factor importante en la respuesta inflamatoria depende del reconocimiento de los componentes bacterianos por las bacterias a través de los receptores tipo Toll (TLR4, TLR5, TLR11). Los TRL se activan de acuerdo a factores de virulencia(353) . Existe un polimorfismo genético en la expresión de los TRL (353), esto puede explicar por qué la respuesta inflamatoria puede diferir entre individuos y producir deterioro de la función renal en algunos pacientes.

Las defensinas son péptidos que se han encontrado en el epitelio de riñones principalmente en el asa de Henle, el túbulo distal y el túbulo colector. Se ha demostrado que poseen una función de defensa en la mucosa contra un espectro de bacterias, micobacterias y hongos, así como ciertos virus. Su excreción aumenta en los casos de infección y sobretodo de inflamación. Participan en la regulación de los canales de calcio y pueden estar involucradas en la nefropatía (364).

En aquellas infecciones en las que se afecta la función renal, el principal mecanismo patogénico es dependiente de la inflamación que se produce a nivel del parénquima renal. La intensidad de la respuesta inflamatoria determinará la formación de cicatrices y la disfunción renal posterior (357).

En la patogénesis de las ITU en las que se provoca daño renal se identifican 3 etapas: primero la bacteria estimula al urotelio a producir mediadores de la inflamación; en segundo lugar, estos mediadores (citoquinas e IL) se concentran en el sitio de la infección y, por último, la calidad de la respuesta inflamatoria provoca el recambio del tejido dañado. En este proceso se produce el deterioro de la función renal (8), (365)

Los niveles urinarios de IL-6 e IL-8 son marcadores que determinaran la recuperación de la tasa de filtración glomerular (357)

La proteinuria tubular es muy común cuando hay afectación renal así como la albuminuria (366)

Existen marcadores potenciales de la afectación renal en pacientes con ITU, tales como ciertas proteínas tubulares de bajo peso molecular: la proteína ligando del retinol

(RBP) y la proteína Celular Clara (CC16); también conocida como proteína urinaria 1 (366)

La edad es un factor de riesgo muy importante en relación con el deterioro de la función renal en las ITU. En el proceso habitual de envejecimiento renal se pierden nefronas, se produce glomeruloesclerosis y fibrosis túbulo-intersticial; esto hace que ante una agresión mínima pueda no existir una compensación adecuada produciéndose un fallo renal. Además, este fallo renal es más severo en los mayores. En general, el deterioro de la función renal es 3,5 veces mayor en los mayores de 70 años comparado con los menores y hasta 5 veces mayor si trasladamos el límite a los 80 años. Todos los factores de riesgo para el deterioro de la función renal se acentúan en el riñón con la edad, tal es el caso de las reacciones a medicamentos como antibióticos (aminoglicósidos), AINES, los efectos de la hipovolemia, etc.(367), (333).

En concreto, las infecciones virales causadas por citomegalovirus (CMV), virus BK (BKV) o virus de hepatitis C (VHC) pueden producir lesión de aloinjerto por la producción de citocinas proinflamatorias, como interlequina (IL)-1, IL-6, IL-8 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-a), y factores de crecimiento profibróticos y vasculopáticos, como factor de crecimiento transformador (TGF-b) y factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), que inducen la proliferación de fibroblastos con un efecto directo sobre el desarrollo de la disfunción crónica del aloinjerto.

En resumen, los mecanismos de lesión del aloinjerto por ITU son debidos a la disregulación del sistema inmune y la activación de citocinas, como TNF-a, IL-1, IL-6 e IL-8, que se activan localmente y sistémicamente en respuesta a la invasión bacteriana del tracto urinario. La pielonefritis aguda también puede contribuir a la disfunción crónica del aloinjerto por lesión renal directa, la cual se ha observado en pacientes con infección por *E. coli* uropatógena que expresaba factores de virulencia como las fimbrias P pero no en la infección por otras cepas. Aunque se ha informado que la ITU temprana es un factor de riesgo asociado con el desarrollo de bacteremia, la ITU tardía parece estar relacionada con un mayor riesgo de disfunción y pérdida de aloinjerto, esto no se ha observado en los diferentes estudios (368).

En el estudio de Audard y col. de los 9 pacientes en los que se realizó biopsia en menos de un mes de la pielonefritis, el rechazo agudo estuvo presente en 2 de ellas. Esto sugirió a los autores que la disfunción del injerto fue secundaria a la pielonefritis aguda del injerto. La infección actuaría como un estímulo de una respuesta inmunoestimuladora de aloantígenos, lo cual aumentaría el riesgo de rechazo agudo. La pielonefritis podría

inducir rechazo agudo subclínico en un 30% de los pacientes trasplantados renales estables. Esta infección puede resultar en cicatrices intersticiales con la consecuente disminución de la masa nefronal funcional. La infección bacteriana también induciría la activación del sistema inmune dirigiendo al rechazo agudo a crónico. Durante la pielonefritis los productos bacterianos se localizan directamente en el injerto. Las células tubulares, los macrófagos intersticiales y las células dendríticas se activan rápidamente al unirse con los componentes de la pared bacteriana a través de los receptores tipo Toll. La infección bacteriana induciría la secreción de beta-defensinas que son un ligando endógeno para el receptor tipo Toll 4 y contribuyen a la activación de las células dendríticas. Estos ligandos exógenos y endógenos del receptor tipo Toll 4 pueden actuar como una fuerte señal de “peligro” que provocaría la reactivación de células T aloreactivas. Los receptores de quimiocinas para interleucina-8, proteína epitelial activadora de neutrófilos-78 (ENA-78) y el péptido activador de neutrófilos-2 (CXCR2) son expresados por células T infiltrantes, sugiriendo que estas quimiocinas pueden tener una actividad quimiotáctica hacia las células T activadas (222)

Otros factores involucrados y potenciadores.

La afectación de la función renal secundaria a la administración de antibióticos es uno de ellos. Los medicamentos utilizados para el tratamiento de las ITU pueden producir alteración de la función renal a través la necrosis tubular aguda (NTA) nefrotóxica. Una gran cantidad de fármacos utilizados en el contexto de las ITU pueden afectar la función renal: aminoglicósidos, AINES, cefalosporinas, sulfamidas, quinolonas, antivirales, antifúngicos, etc.

El uso de trimetropin/sulfametoxazol puede producir elevación de creatinina, nefritis intersticial y necrosis tubular aguda sin una clara relación con la dosis utilizada. Esta afectación puede ocurrir desde el segundo día de tratamiento y existe una mayor susceptibilidad cuando existe patología previa renal o condiciones que lo afecten (diabetes, hipertensión arterial, etc.), así como en mayores de 60 años. En la mayor parte de los casos la función renal regresa a límites normales al mes de suspender el fármaco (369).

Existe una importante sinergia entre la hipoperfusión renal y la exposición a fármacos. Los AINEs pueden provocar nefritis intersticial y necrosis papilar. Inhiben el mecanismo vasodilatador de la arteriola aferente a través de la prostaglandina E2 (365), (355), (352).

Otro factor involucrado corresponde con la escasa ingesta de líquidos que en ocasiones está asociada a los episodios de ITU (370), (360). Al disminuir el volumen urinario aumenta su osmolaridad y eleva el pH lo cual facilita la adherencia bacteriana, la colonización y la ITU (370); aumentando los efectos potenciales de probable daño renal discutidos en párrafos anteriores. Por otra parte, la baja ingesta de líquidos afecta la microcirculación renal, provoca vasoconstricción de la arteria eferente y redistribución del flujo sanguíneo renal estimulando la producción de vasopresina. Estos cambios prolongados pueden contribuir al daño renal con progresión de la enfermedad túbulo-intersticial (370).

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis.

Existen factores que influyen en la incidencia y pronóstico de las infecciones del tracto urinario en pacientes trasplantados renales.

Objetivos:

1. Conocer la prevalencia de las ITU en pacientes trasplantados renales.
2. Conocer el manejo en la práctica clínica diaria de las ITU en pacientes trasplantados renales.
3. Conocer las variables relacionadas con el paciente que condicionan el manejo de las ITU en pacientes trasplantados renales.
4. Conocer la relación de ITU pre-trasplante y post-trasplante así como los sesgos de diagnóstico entre urinocultivo positivo y diagnóstico clínico de ITU.
5. Conocer la relación entre la presencia de ITU post- trasplante y la pérdida del injerto renal.
6. Conocer la epidemiología y las características de los microorganismos identificados en las ITU post-trasplante y su relación con la pauta de manejo utilizada.

III. MATERIAL Y MÉTODO

3.1.Generalidades.

Se realiza un estudio observacional multicéntrico de carácter retrospectivo.

Se revisan las historias clínicas de 1.845 pacientes trasplantados renales en el Hospital Universitario de Salamanca y en el Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz. También se aportaron colaboraciones del equipo de investigación multicéntrico compuesto por profesionales de los siguientes hospitales: Hospital Zumárraga (Guipúzcoa) y Hospital San Pedro de Logroño (La Rioja).

El estudio es presentado al Comité Ético de Investigación Clínica del Complejo Asistencial de Salamanca.

3.2.Instalaciones.

Es un estudio realizado por el Grupo de Investigación del Doctorado de Cirugía y Odontoestomatología de la Universidad de Salamanca.

El Grupo de Investigación tiene su sede en el Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca, Avda Alfonso X El Sabio s/n. 37007 Salamanca.

3.3.Método.

3.3.1.Selección muestral.

La selección muestral se obtiene de los historiales clínicos de una serie de pacientes trasplantados renales en los centros mencionados.

3.3.2.Diseño del estudio

Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo observacional.

En las historias clínicas de una serie de pacientes trasplantados renales en los centros mencionados se investigan factores relacionados con la incidencia y pronóstico de las ITU.

3.3.3. Grupos de estudio.

En 1845 pacientes trasplantados renales se distinguen los siguientes grupos de estudio:

- **Grupo A (GA: n=1395):** pacientes trasplantados renales con ITU después del trasplante.
- **Grupo B (GB: n=450):** pacientes trasplantados renales sin ITU después del trasplante.

Se distinguieron los siguientes subgrupos:

- **Subgrupo A1 (n=324):** pacientes trasplantados renales con ITU después del trasplante que recibieron antibiótico a demanda.
- **Subgrupo A2 (n=45):** pacientes trasplantados renales con ITU después del trasplante que recibieron antibiótico a demanda más suplemento oral profiláctico compuesto por 2000 mg de D-manosa más 140 mg de proantocianidinas más 7,98 mg de ácido ursólico.
- **Subgrupo A3 (n=18):** pacientes trasplantados renales con ITU después del trasplante que recibieron antibiótico a demanda más profilaxis antibiótica convencional en pauta continua nocturna de 160 mg de trimetoprima más 800 mg de sulfametoxazol.
- **Subgrupo A4 (n=63):** pacientes trasplantados renales con ITU después del trasplante que recibieron profilaxis antibiótica convencional en pauta continua nocturna de 160 mg de trimetoprima más 800 mg de sulfametoxazol.
- **Subgrupo A5 (n=81):** pacientes trasplantados renales con ITU después del trasplante que recibieron vacuna polibacteriana sublingual “elaborada” (Uromune®).
- **Subgrupo A6 (n=864):** pacientes trasplantados renales con ITU después del trasplante que recibieron un tratamiento o profilaxis diferentes a los otros subgrupos de GA.
- **Subgrupo B1 (n=224):** pacientes trasplantados renales sin ITU después del trasplante que recibieron antibiótico a demanda ante la sospecha de ITU que no se confirma ni analítica ni microbiológicamente.
- **Subgrupo B2 (n=18):** pacientes trasplantados renales sin ITU después del trasplante que recibieron profilaxis antibiótica convencional en pauta continua nocturna de 160 mg de trimetoprima más 800 mg de sulfametoxazol.
- **Subgrupo B3 (n=207):** pacientes trasplantados renales sin ITU después del trasplante que no recibieron ni tratamiento ni profilaxis contra las ITU.

3.3.4. Variables a estudiar.

- Edad.
- Sexo.
- Índice de masa corporal (IMC).
- Urocultivos: antibiograma, sensibilidad y resistencias. Los resultados del último urinocultivo se codificó como sigue:
 - o Negativo=1.
 - o Positivo=2.
 - o Otros (por ejemplo, contaminado)=3.
- Diagnósticos secundarios.
- Tratamientos concomitantes.
- Hábitos tóxicos, antecedentes médicos y quirúrgicos.
- Función renal después del trasplante:
 - o Buena función renal (injerto funcionante).
 - o Hiperinmunización: Se ha considerado hiperinmunizado a aquellos pacientes que presentaron una tasa de anticuerpos plasmáticos entre el 50 y el 90% frente a antígenos HLA procedentes de donantes durante el período de estudio.
 - o Complicaciones del injerto que no implican pérdida del mismo (litiasis, glomerulopatía, toxicidad medicamentosa, quistes, virus, ectasia, reimplante ureteral, reflujo vesicoureteral).
 - o Deterioro de la función renal: creatinina plasmática por encima de 2 mg/dl en el período de estudio.
 - o Pérdida del injerto: aquellos trasplantados que necesitaron diálisis definitiva.
- Causa del trasplante.
- Tratamiento inmunosupresor.

3.4.Consentimientos informados.

Los profesionales colaboradores rellenan un cuaderno de recogida de datos por paciente.

En dicho cuaderno no constan datos personales o que puedan permitir el reconocimiento del sujeto, respetando la legislación vigente sobre la protección de datos de carácter personal. Todas las personas que intervienen en la investigación cumplen las normas y legislación vigente de buena práctica clínica (371). Todos los pacientes atendidos por los especialistas que colaboran con el Grupo de Investigación a nivel científico, en régimen de asistencia sanitaria pública o privada/concertada, al incluir a un paciente en la base de datos, firman el consentimiento informado para que se pueda usar la información clínica relativa a su proceso con fines estrictamente científicos y de investigación y siempre respetando el carácter confidencial de dicha información (Legislación específica por Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo y cumplimiento de las normas de Buena Práctica Clínica del Ministerio de Sanidad y Consumo y de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios).

Las garantías, derechos y circunstancias concernientes a todo lo relacionado con los sujetos participantes en la presente investigación, cumplen los requisitos recogidos en la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica en España, que es una Ley consolidada cuya última actualización data de 2 de junio de 2011 (Agencia-Estatal-Boletín-Oficial-del-Estado 2014).

3.5.Análisis estadístico.

Se analizan los resultados con estadística descriptiva, t de Student, Chi², test exacto de Fisher, análisis de la varianza ANOVA (con test de Scheffe's para muestras normales y Kruskal Wallis para otras distribuciones), estudios de correlación de Pearson y Spearman. El análisis se realizó mediante la calculadora estadística automática NSSS2006/GESS2007. Se aceptó una significación estadística para $p < 0,05$.

3.6.Conflicto de intereses.

El estudio se lleva a cabo sin presentar conflicto de intereses: Los investigadores no fueron incentivados. No se realizaron tratamientos adicionales, pruebas adicionales o gastos adicionales a los ordinarios del proceso presentado por los pacientes según los estándares de Guías de Buena Práctica Clínica (371) y las Guías de la Asociación Europea de Urología. Los gastos originados por el procesamiento de los datos y la logística fueron soportados por el Grupo de Investigación tutelado en el Programa de Doctorado de Cirugía y Odontología con vínculos con APFIEQ-CyL (Asociación para la Promoción de la Formación e Investigación en Especialidades Quirúrgicas en Castilla y León), a su vez relacionada con el Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca.

IV.RESULTADOS

1.Cifras de resultados globales.

Un 75,6% de los trasplantados renales presentó algún urocultivo positivo después del trasplante durante 1 año de seguimiento. El 24,39% de los trasplantados no presentaron ITU alguna después del trasplante. El 28,78% de los trasplantados renales presentaron más de dos urocultivos positivos al año en el primer año postrasplante.

La tabla 13 muestra las principales características de los trasplantados renales incluidos en el estudio.

Género femenino/masculino (%)	640/1205 (35/65)
Edad (años) (media ± SD)	56,4 ± 14,24
IMC (media ± SD)	31,95 ± 8,75
Tipo de insuficiencia renal crónica	
- Nefroangioesclerosis (%)	575 (31,2)
- Nefropatía diabética	334 (18,1)
- Poliquistosis hepatorenal	216 (11,7)
- Nefropatía tubulointersticial secundaria a reflujo o pielonefritis	189 (10,24)
- Glomerulonefritis mesangial Ig A	126 (6,8)
- No filiado	334 (18,1)
- Otras	71 (3,86)
Tipo de trasplante	
- Donante cadáver (%)	1795 (97,3)
- Donante vivo (%)	50 (2,7)
ITU pretrasplantante (%)	209 (11,3)
HTA (%)	1300 (70,5)
DM (%)	265 (14,4)
DLP (%)	897 (48,6)
Fumador activo (%)	114 (6,2)
Exfumador (%)	401 (21,7)

Tabla 13. Características de los trasplantados renales

Los pacientes con ITU fueron manejados en un 23,2% con antibiótico a demanda, en un 3,2% con antibiótico a demanda asociado a D-manosa más proantocianidinas más ácido ursólico (diario durante cuatro meses descansando una semana a los dos meses), un 1,3% con antibiótico a demanda asociado a 6 meses de 160 mg de trimetoprima más 800 mg de sulfametoxazol diario, un 4,5% con 6 meses de profilaxis con 160 mg de trimetoprima más 800 mg de sulfametoxazol diario, un 5,8% mediante vacuna polibacteriana Uromune® y un 61,9% mediante diversas técnicas diferentes a las anteriores (ácido hialurónico endovesical, hialuronato sódico asociado a condroitín sulfato sódico endovesical, ciprofloxacino 500 mg pre y postcoital, 160 mg de trimetoprima más 800 mg de sulfametoxazol cada 12 horas durante 3 días postcoital, etc.). Los pacientes sin ITU confirmada fueron manejados en un 49,9% mediante antibiótico a demanda, en un 4% con 6 meses de profilaxis con 160 mg de trimetoprima más 800 mg de sulfametoxazol diario y en un 46,1% sin tratamiento ni profilaxis.

2.Edad

Edad media fue de 56.40 años, con desviación estándar (SD) 14.24, mediana 58 y rango 18-80 (figura 12).

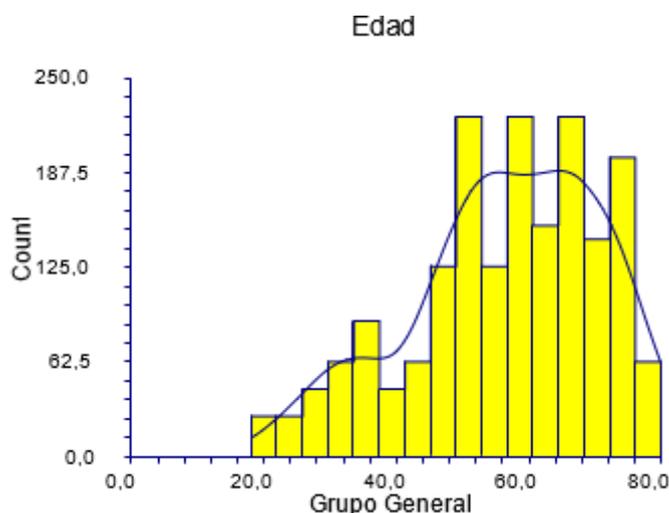


Figura 12. Distribución de la edad en la muestra general.

La tabla 14 y la figura 13 muestran la edad en los grupos. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la edad media entre el grupo A y B ($p=0,333565$).

Grupo	Edad media	SD	Mediana	Rango
Grupo A	56,58	14,62	59	18-80
Grupo B	55,84	13,01	55	24-75

Tabla 14. Edad en los grupos A y B.

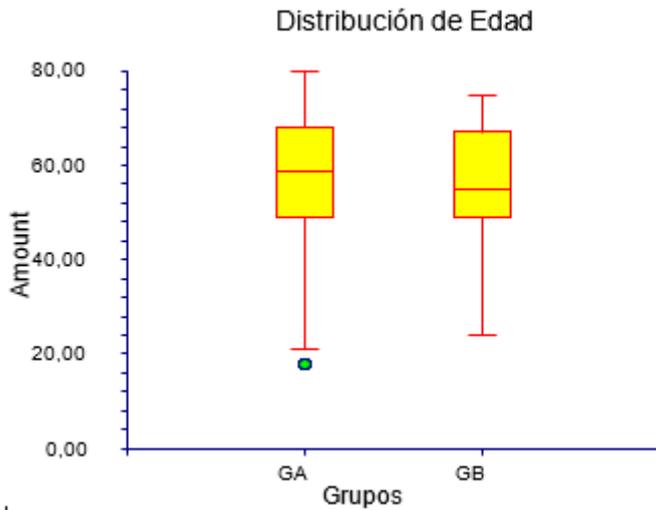


Figura 13. Distribución de la edad en los grupos A y B.

La Edad media en el grupo A (pacientes trasplantados renales con ITU después del trasplante) fue de 56.58 años, con SD 14.62, mediana 59 y rango 18-80 (Figura 14).

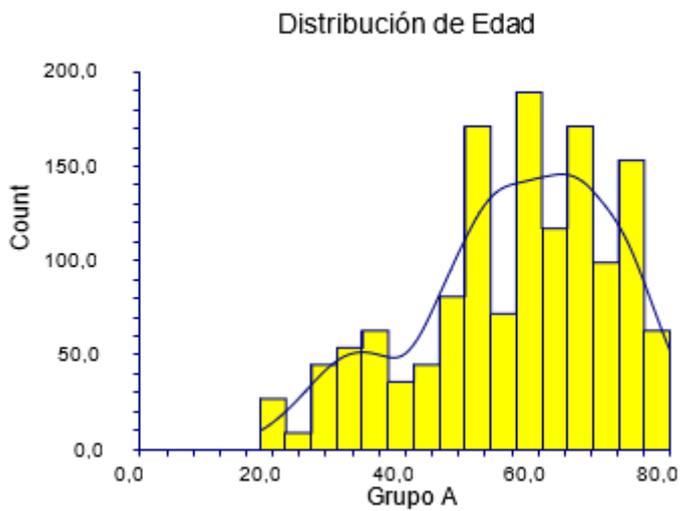


Figura 14. Distribución de la edad en el grupo A.

La Edad media en el grupo B (pacientes trasplantados renales sin ITU después del trasplante) fue de 55.84 años, con SD 13.01, mediana 55 y rango 24-75 (Figura 15).

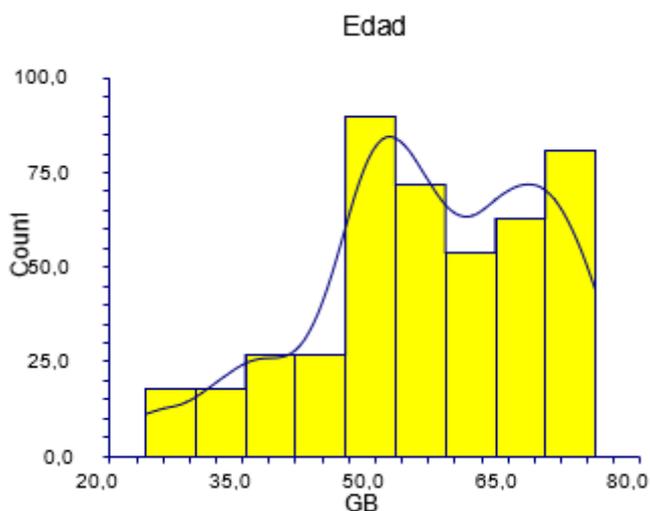


Figura 15. Distribución de la edad en el grupo B.

La tabla 15 y las figuras 16 y 17 muestran la edad en los subgrupos del grupo A. La edad en el grupo A (GA) fue inferior en el subgrupo GA3 (trasplantados renales con ITU después del trasplante que recibieron antibiótico a demanda más profilaxis antibiótica convencional) ($p=0,0000001$).

Grupo	Edad media	SD	Mediana	Rango
GA1	57.58	16.53	62.5	18-80
GA2	50.6	13.50	49	31-73
GA3	41	10.28	41	31-51
GA4	58.28	18.33	68	29-78
GA5	64.33	4.67	66	58-69
GA6	55.70	13.89	58	21-80

Tabla 15. Edad en subgrupos del grupo A.

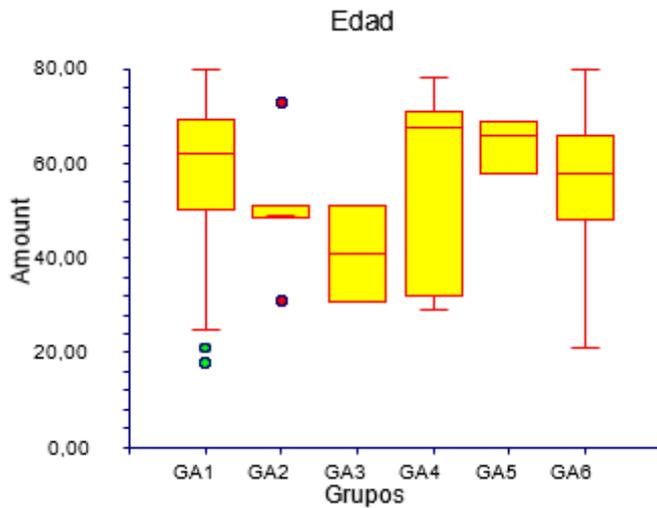


Figura 16. Distribución de la edad en subgrupos del grupo A.

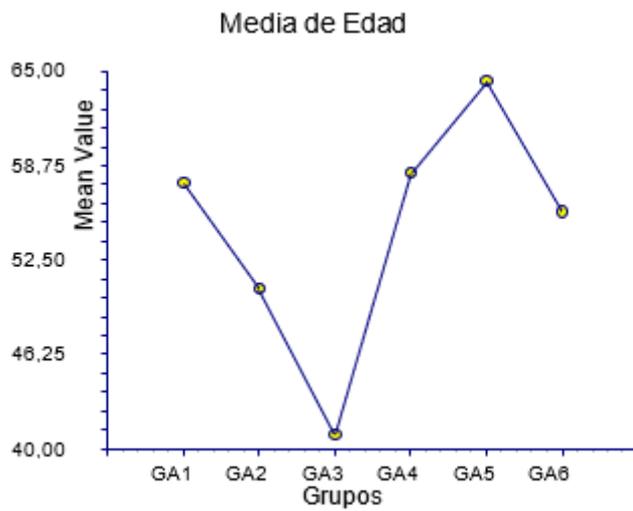


Figura 17. Media de la edad en subgrupos del grupo A.

La tabla 16 y las figuras 18 y 19 muestran la edad en los subgrupos del grupo B. La edad en el grupo B (GB) fue inferior en GB2 (pacientes trasplantados renales sin ITU después del trasplante que recibieron profilaxis antibiótica convencional) ($p=0,033921$).

Grupo	Edad media	SD	Mediana	Rango
GB1	54.4	14.50	54	24-75
GB2	54	4.11	54	50-58
GB3	57.6	11.56	60	34-75

Tabla 16. Edad en los subgrupos del grupo B.

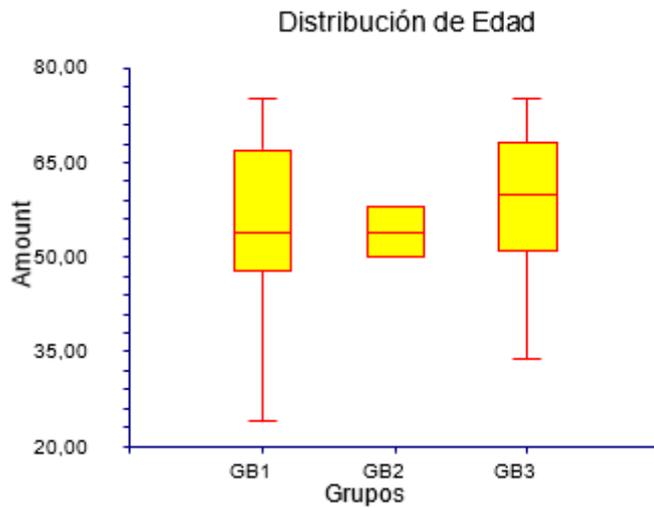


Figura 18. Distribución de la edad en los subgrupos del grupo B.

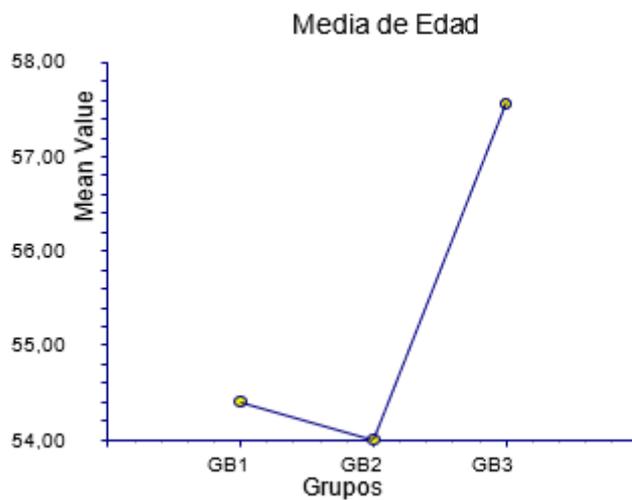


Figura 19. Media de la edad en los subgrupos del grupo B.

3. Índice de masa corporal (IMC)

El índice de masa corporal (IMC) medio en la muestra que fue de 31.95, con SD 8.75, mediana 25.95 y rango 17.5-42 (Figura 20).

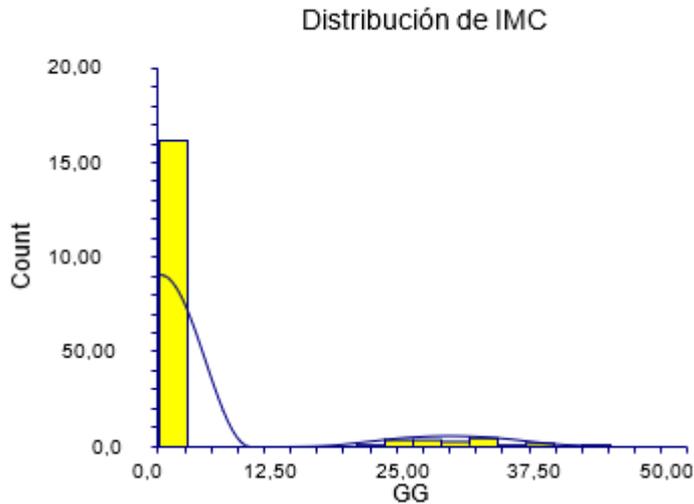


Figura 20. Distribución del IMC en la muestra general.

El IMC medio en el grupo A fue de 26.49, con SD 4.53, mediana 25.67 y rango 17.5-38.09. El IMC medio en el grupo B fue de 30.06, con SD 1.44, mediana 32.63, y rango 20.05-42.78. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el IMC medio entre los grupos ($p=0,534584$).

La tabla 17 y la figuras 21 y 22 muestran el IMC en los subgrupos del grupo A. El IMC en GA fue inferior en el subgrupo GA4 ($p=0,002805$).

Grupo	IMC medio	SD	Mediana	Rango
GA1	26.88	5.10	26.29	19.43-38.09
GA2	26.75	4.51	27.01	20.76-34
GA3	29.49	5.06	29.49	24.57-34.41
GA4	24.98	3.71	24.57	19.35-32.21
GA5	26.02	1.78	24.98	24.57-28.52
GA6	26.50	4.51	25.67	17.5-38.06

Tabla 17. IMC en subgrupos del grupo A.

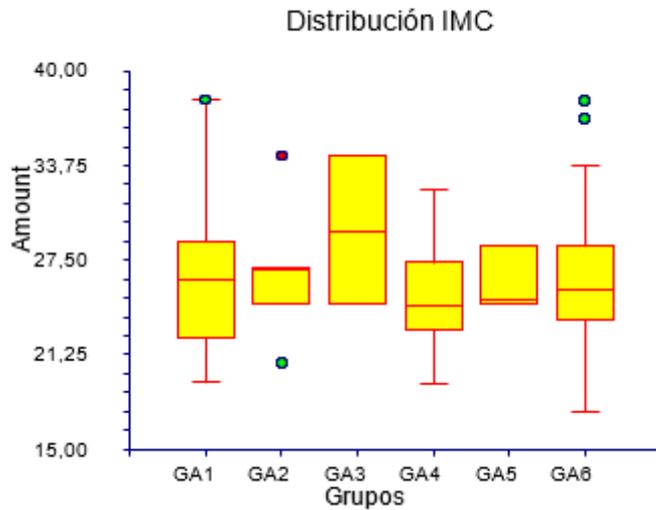


Figura 21. Distribución del IMC en subgrupos del grupo A.

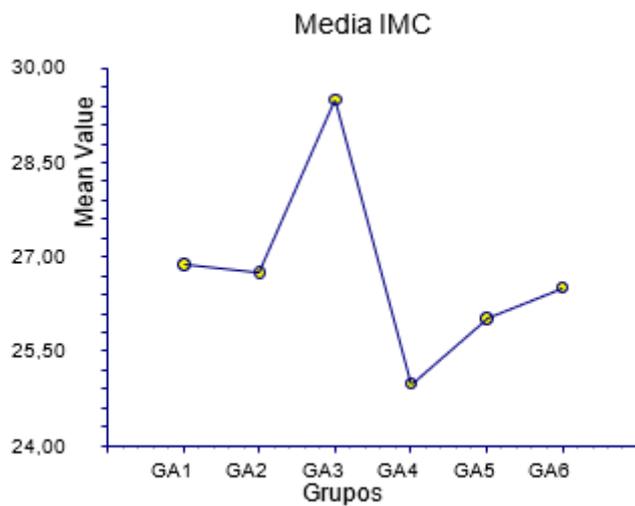


Figura 22. Media del IMC en subgrupos del grupo A.

La tabla 18 y la figura 23 muestran el IMC en los subgrupos del grupo B. El IMC en GB fue inferior en GB1 (trasplantados renales sin ITU después del trasplante que recibieron antibiótico a demanda ante la sospecha de ITU que no se confirma ni analítica ni microbiológicamente) ($p=0,0000001$).

Grupo	IMC medio	SD	Mediana	Rango
GB1	18.43	1.38	18.50	18-42
GB2	27.68	5.78	27.68	22.06-33.31
GB3	23.72	1.45	24.34	22.77-34.82

Tabla 18. IMC en subgrupos del grupo B.

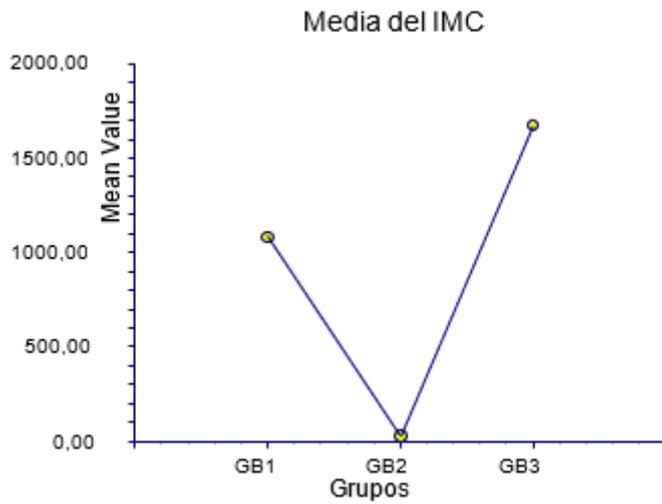


Figura 23. Media del IMC en los subgrupos del grupo B.

4.Cultivos de orina

El número de urocultivos positivos en el año en la muestra fue de media 3.09, con SD 3.05, mediana 2 y rango 0-13. La figura 24 muestra la distribución de los cultivos positivos en el grupo A.

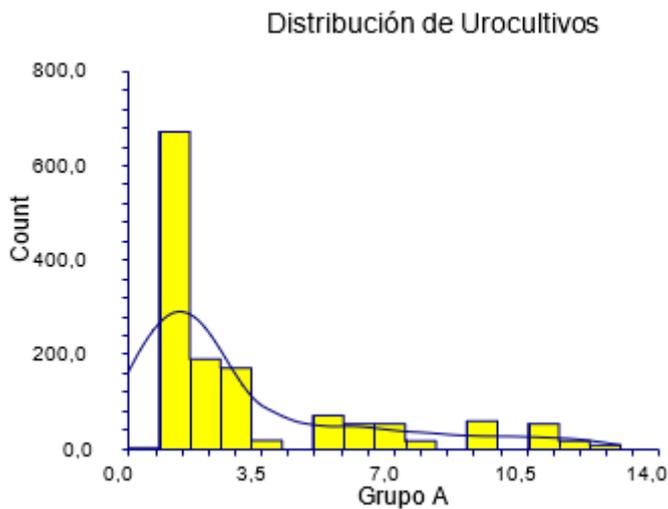


Figura 24. Distribución del Número de Urocultivos positivos en el año en el grupo A.

La tabla 19 y las figuras 25 y 26 muestran el Numero de Urocultivos positivos en el año en los subgrupos del grupo A.

Grupo	N° UC+	SD	Mediana	Rango
GA1	6.41	3.37	6	2-13
GA2	5.8	2.25	6	2-8
GA3	3.5	1.54	3.5	2-5
GA4	4	2.15	3	2-7
GA5	7.33	3.88	9	2-11
GA6	1.69	1.69	1	1-12

Tabla 19. Número de urocultivos positivos en el año en los subgrupos del grupo A.

El número de urocultivos positivos en el año en GA fue inferior en el subgrupo GA6 ($p=0,0000001$). Es decir, el número de urocultivos positivos de los trasplantados renales con ITU fue inferior al resto de los grupos en el grupo de pacientes con pauta desconocida de manejo de ITU (GA6) con una media de 1,69 urocultivos positivos al año. El grupo A6 presentó una o dos ITU en 12 meses de seguimiento (46,42%). Los pacientes del grupo que reciben vacuna bacteriana polivalente elaborada son los que más urocultivos positivos al año registran (7,3). Los pacientes que recibieron antibiótico a demanda presentaron 6,41 urocultivos positivos de media al año, los que recibieron D-manosa más proantocianidinas más ácido ursólico asociado a antibiótico a demanda 5,8 urocultivos, aquellos con antibiótico a demanda más profilaxis antibiótica continua 3,5 episodios y los de profilaxis antibiótica continua 4 urocultivos positivos al año.

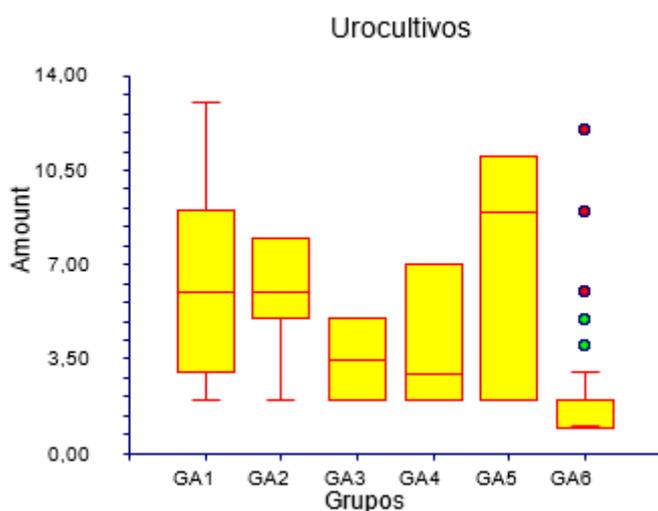


Figura 25. Distribución del número de urocultivos positivos en el año en los subgrupos del grupo A.

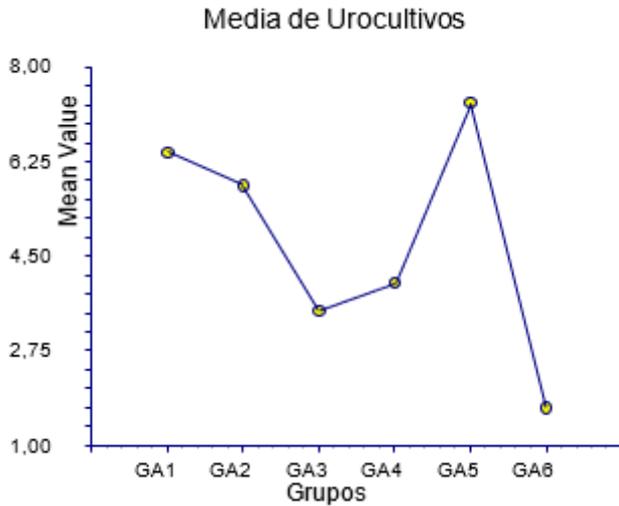


Figura 26. Media del número de urocultivos positivos en el año en los subgrupos del grupo A.

El resultado del último urocultivo fue positivo con una media de 1.36 urocultivos en el grupo A, con SD 0.69, mediana 1 y rango 1-3 (Figura 27).

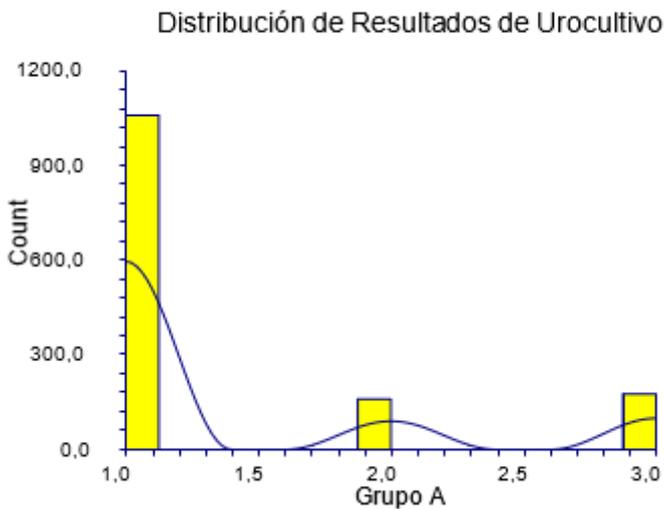


Figura 27. Distribución del Resultado del Ultimo Urocultivo en el grupo A.

La tabla 20 y las figuras 28 y 29 muestran el resultado positivo del último urocultivo en los subgrupos del grupo A.

Grupo	N° UC+	SD	Mediana	Rango
GA1	1.59	0.75	1	1-3
GA2	1.4	0.49	1	1-2
GA3	1	0.3	1	1-1.10
GA4	2	0.93	2	1-3
GA5	2	0.82	2	1-3
GA6	1.15	0.53	1	1-3

Tabla 20. Resultado positivo del último urocultivo en subgrupos del grupo A.

Predomina el resultado negativo frente al positivo, ya que los pacientes con ITU tan solo presentaron una media de 1,36 urocultivos positivos al final del estudio. El Resultado positivo del Último Urocultivo en GA fue inferior en el subgrupo GA3 ($p= 0,0000001$), es decir, los trasplantados con antibiótico a demanda más profilaxis antibiótica continua son los que presentaron menor tasa de urocultivo positivo al final del registro a diferencia de los grupos con vacuna y profilaxis antibiótica continua sola que fueron los que cursaron con los últimos urocultivos positivos con mayor frecuencia.

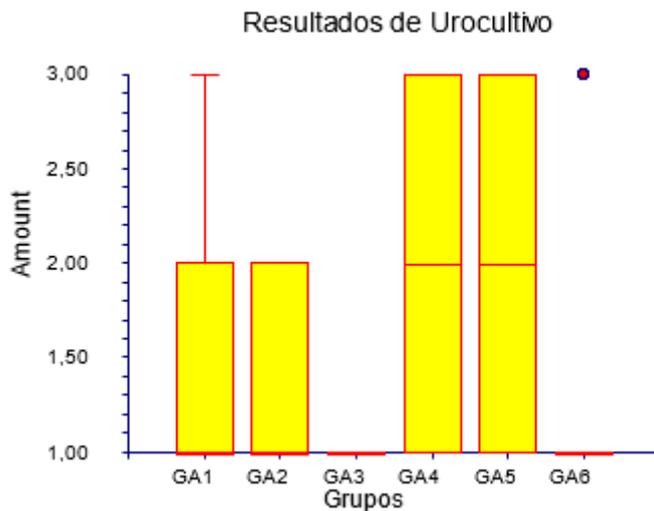


Figura 28. Distribución del resultado del último urocultivo en los subgrupos del grupo A.

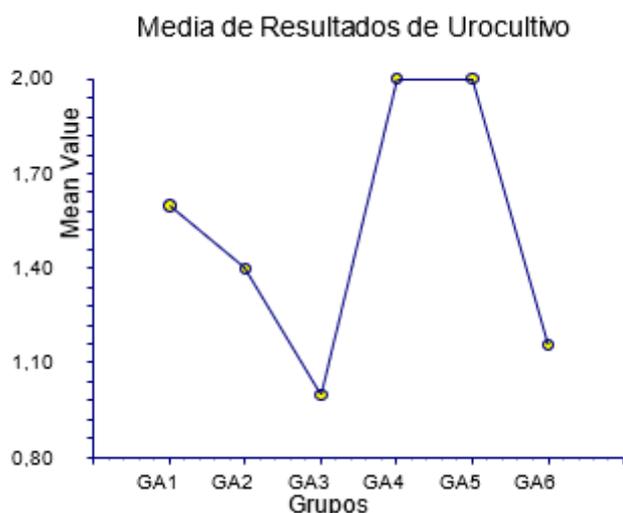


Figura 29. Media del resultado del último urocultivo en los subgrupos del grupo A.

5.Evolución post-trasplante

La tabla 21 muestra la distribución de resultados en la evolución post-trasplante en los grupos A y B:

EVOLUCIÓN POSTRASPLANTE	Codificación	GA N=1395	GB N=450	General N=1845
Buena	1	968	312	1280
Hiperinmunización	2	10	3	13
Complicaciones que no implican pérdida del injerto: litiasis, glomerulopatía, toxicidad medicamentosa, quistes, virus (BK,CMV), ectasia, reimplante ureteral, reflujo vesicoureteral, etc.	3	259	84	343
Deterioro de la función renal	4	111	36	147
Pérdida del injerto	5	37	12	49

Tabla 21. Distribución de variables sobre la evolución del trasplante.

La tabla 22 muestra la comparación de los resultados en la evolución post-trasplante entre los grupos A y B:

EVOLUCIÓN POSTRASPLANTE	Codificación	GA		GB		p
		N=1395	%	N=450	%	N=450
Buena	1	968	69,39	312	69,33	1.00000
Hiperinmunización	2	10	0,71	3	0,66	1.00000
Complicaciones que no implican pérdida del injerto: litiasis, glomerulopatía, toxicidad medicamentosa, quistes, virus (BK,CMV), ectasia, reimplante ureteral, reflujo VU, etc.	3	259	18,56	84	18,66	0.2251
Deterioro de la función renal	4	111	7,95	36	8	1.00000
Pérdida del injerto	5	37	2,65	12	2,66	1.00000

Tabla 22. Comparación de resultados en la evolución post-trasplante entre los grupos A y B.

No hubo diferencia respecto a la evolución del injerto entre los pacientes con ITU o sin ITU después del trasplante (incluyendo la función del injerto, las tasas de pérdida del injerto, la hiperinmunización y las complicaciones como la litiasis, la glomerulopatía, la toxicidad medicamentosa, el virus BK, el citomegalovirus, la ectasia urinaria, el reimplante ureteral, el reflujo vesicoureteral, etc.). La tasa de pérdida del injerto en el grupo de pacientes con ITU fue del 2,65% y del 2,66% en el grupo sin ITU (p=1.0000).

La tabla 23 muestra la distribución de la evolución después del trasplante en el grupo A.

EVOLUCIÓN POSTRASPLANTE	Codificación	GA1	GA2	GA3	GA4	GA5	GA6	Total
		n=324	n=45	n=18	n=63	n=81	n=864	
Buena	1	222	34	14	46	55	601	972
Hiperinmunización	2	3	0	0	0	1	6	10
Complicaciones que no implican pérdida del injerto: litiasis, glomerulopatía, toxicidad medicamentosa, quistes, virus (BK, CMV), ectasia, reimplante ureteral, reflujo VU, etc.	3	61	7	2	11	16	159	256
Deterioro de la función renal	4	26	4	2	5	6	69	112
Pérdida del injerto	5	9	1	0	1	2	23	36

Tabla 23. Distribución de resultados después del trasplante en el grupo A.

La tabla 24 muestra la comparación de resultados después del trasplante entre subgrupos del grupo A.

EVOLUCIÓN POSTRASPLANTE	Codificación	GA1		GA2		P
		N=324	%	N=45	%	
Buena	1	222	99,1	34	75,55	0.3911
Hiperinmunización	2	3	0,92	0	0	1
Complicaciones que no implican pérdida del injerto: litiasis, glomerulopatía, toxicidad medicamentosa, quistes, virus (BK,CMV), ectasia, reimplante ureteral, reflujo VU, etc.	3	61	18,82	7	15,55	0.6859
Deterioro de la función renal	4	26	8,02	4	8,8	0.7736
Perdida del injerto	5	9	2,77	1	2,22	1
EVOLUCIÓN POSTRASPLANTE	Codificación	GA1		GA3		P
		N=324	%	N=18	%	
Buena	1	222	99,1	14	77,77	0.6012
Hiperinmunización	2	3	0,92	0	0	1

Complicaciones que no implican pérdida del injerto: litiasis, glomerulopatía, toxicidad medicamentosa, quistes, virus (BK, CMV), ectasia, reimplante ureteral, reflujo VU, etc.	3	61	18,82	2	11,11	0.5443
Deterioro de la función renal	4	26	8,02	2	11,11	0.6501
Pérdida del injerto	5	9	2,77	0	0	1
EVOLUCIÓN POST-TRASPLANTE	Codificación	GA1		GA4		P
		N=324	%	N=63	%	
Buena	1	222	99,1	46	73,01	0.5518
Hiperinmunización	2	3	0,92	0	0	1

Complicaciones que no implican pérdida del injerto: litiasis, glomerulopatía, toxicidad medicamentosa, quistes, virus (BK, CMV), ectasia, reimplante ureteral, reflujo VU, etc.	3	61	18,82	11	17,46	0.8616
Deterioro de la función renal	4	26	8,02	5	7,93	1.00000
Pérdida del injerto	5	9	2,77	1	2,17	1.00000
EVOLUCIÓN POSTRASPLANTE	Codificación	GA1		GA5		P
		n=324	%	n=81	%	
Buena	1	222	99,1	55	67,9	0.8947
Hiperinmunización	2	3	0,92	1	1,23	1

Complicaciones que no implican pérdida del injerto: litiasis, glomerulopatía, toxicidad medicamentosa, quistes, virus (BK, CMV), ectasia, reimplante ureteral, reflujo VU, etc.	3	61	18,82	16	19,75	0.8745
Deterioro de la función renal	4	26	8,02	6	7,4	1
Pérdida del injerto	5	9	2,77	2	2,46	0.0414
EVOLUCIÓN POSTRASPLANTE	Codificación	GA1		GA6		P
		n=324	%	n=864	%	
Buena	1	222	99,1	601	69,56	0.7247
Hiperinmunización	2	3	0,92	6	0,69	0.7110

Complicaciones que no implican pérdida del injerto: litiasis, glomerulopatía, toxicidad medicamentosa, quistes, virus (BK, CMV), ectasia, reimplante ureteral, reflujo VU, etc.	3	61	18,82	159	18,4	0.8671
Deterioro de la función renal	4	26	8,02	69	7,98	1
Pérdida del injerto	5	9	2,77	23	2,66	1.00000

EVOLUCIÓN POSTRASPLANTE	Codificación	GA2		GA3		P
		N=45	%	N=18	%	
Buena	1	34	75,55	14	77,77	1
Complicaciones que no implican pérdida del injerto: litiasis, glomerulopatía, toxicidad medicamentosa, quistes, virus (BK,CMV), ectasia, reimplante ureteral, reflujo VU, etc.	3	7	15,55	2	11,11	1
Deterioro de la función renal	4	4	8,8	2	11,11	1
Pérdida del injerto	5	1	2,22	0	0	1
EVOLUCIÓN POSTRASPLANTE	Codificación	GA2		GA4		p
		N=45	%	N=63	%	
Buena	1	34	75,55	46	73,01	0.8264

Complicaciones que no implican pérdida del injerto: litiasis, glomerulopatía, toxicidad medicamentosa, quistes, virus (BK,CMV), ectasia, reimplante ureteral, reflujo VU, etc.	3	7	15,55	11	17,46	1
Deterioro de la función renal	4	4	8,8	5	7,93	1
Pérdida del injerto	5	1	2,22	1	2,17	1
EVOLUCIÓN POSTRASPLANTE	Codificación	GA2		GA5		p
		N=45	%	n=81	%	
Buena	1	34	75,55	55	67,9	0.4187
Hiperinmunización	2	0	0	1	1,23	1

Complicaciones que no implican pérdida del injerto: litiasis, glomerulopatía, toxicidad medicamentosa, quistes, virus (BK,CMV), ectasia, reimplante ureteral, reflujo VU, etc.	3	7	15,55	16	19,75	0.6362
Deterioro de la función renal	4	4	8,8	6	7,4	0.7439
Pérdida del injerto	5	1	2,22	2	2,46	1
EVOLUCIÓN POSTRASPLANTE	Codificación	GA1		GA6		p
		N=45	%	n=864	%	
Buena	1	34	75,55	601	69,56	0.5052
Hiperinmunización	2	0	0	6	0,69	1

Complicaciones que no implican pérdida del injerto: litiasis, glomerulopatía, toxicidad medicamentosa, quistes, virus (BK,CMV), ectasia, reimplante ureteral, reflujo VU, etc.	3	7	15,55	159	18,4	0.8428
Deterioro de la función renal	4	4	8,8	69	7,98	0.7776
Pérdida del injerto	5	1	2,22	23	2,66	1

EVOLUCIÓN POSTRASPLANTE	Codificación	GA3		GA4		p
		N=18	%	N=63	%	
Buena	1	14	77,77	46	73,01	0.7698

Complicaciones que no implican pérdida del injerto: litiasis, glomerulopatía, toxicidad medicamentosa, quistes, virus (BK,CMV), ectasia, reimplante ureteral, reflujo VU, etc.	3	2	11,11	11	17,46	0.7222
Deterioro de la función renal	4	2	11,11	5	7,93	0.6483
Pérdida del injerto	5	0	0	1	2,17	1
EVOLUCIÓN POSTRASPLANTE						
Codificación	GA3			GA5		p
		N=18	%	n=81	%	
Buena	1	14	77,77	55	67,9	0.5728

Complicaciones que no implican pérdida del injerto: litiasis, glomerulopatía, toxicidad medicamentosa, quistes, virus (BK,CMV), ectasia, reimplante ureteral, reflujo VU, etc.	3	2	11,11	1	1,23	0.0842
Deterioro de la función renal	4	2	11,11	16	19,75	0.5138
Pérdida del injerto	5	0	0	2	2,46	1
EVOLUCIÓN POSTRASPLANTE	Codificación	GA3		GA6		p
		N=18	%	n=864	%	
Buena	1	14	77,77	601	69,56	0.6069
Hiperinmunización	2	0	11,11	6	0,69	0.0102

Complicaciones que no implican pérdida del injerto: litiasis, glomerulopatía, toxicidad medicamentosa, quistes, virus (BK,CMV), ectasia, reimplante ureteral, reflujo VU, etc.	3	2	11,11	159	18,4	0.5521
Deterioro de la función renal	4	2	0	69	7,98	0.3880
Pérdida del injerto	5	0	2,22	23	2,66	1

EVOLUCIÓN POST-TRASPLANTE	Codificación	GA4		GA5		p
		N=63	%	n=81		
Buena	1	46	73,01	55	67,9	0.5833
Hiperinmunización	2	0	0	1	1,23	1

Complicaciones que no implican pérdida del injerto: litiasis, glomerulopatía, toxicidad medicamentosa, quistes, virus (BK, CMV), ectasia, reimplante ureteral, reflujo VU, etc.	3	11	17,46	16	19,75	0.8307
Deterioro de la función renal	4	5	7,93	6	7,4	1
Pérdida del injerto	5	1	2,17	2	2,46	1
EVOLUCIÓN POSTRASPLANTE	Codificación	GA4		GA6		p
		N=63	%	n=864	%	
Buena	1	46	73,01	601	69,56	0.6702
Hiperinmunización	2	0	0	6	0,69	1

Complicaciones que no implican pérdida del injerto: litiasis, glomerulopatía, toxicidad medicamentosa, quistes, virus (BK, CMV), ectasia, reimplante ureteral, reflujo VU, etc.	3	11	17,46	159	18,4	1
Deterioro de la función renal	4	5	7,93	69	7,98	1
Pérdida del injerto	5	1	2,17	23	2,66	1

EVOLUCIÓN POSTRASPLANTE	Codificación	GA5		GA6		p
		n=81	%	n=864	%	
Buena	1	55	67,9	601	69,56	0.8010
Hiperinmunización	2	1	1,23	6	0,69	0.4671

Complicaciones que no implican pérdida del injerto: litiasis, glomerulopatía, toxicidad medicamentosa, quistes, virus (BK,CMV), ectasia, reimplante ureteral, reflujo VU, etc.	3	16	19,75	159	18,4	0.7652
Deterioro de la función renal	4	6	7,4	69	7,98	1
Pérdida del injerto	5	2	2,46	23	2,66	1

Tabla 24. Comparación de resultados después del trasplante entre subgrupos del grupo A.

No hubo diferencia en la función del injerto entre los diferentes subgrupos de pautas de actuación frente a las ITU en los pacientes que sí presentaron ITU después del trasplante. La tasa de pérdida del injerto en el grupo de antibiótico a demanda fue del 2,77%, del 2,22% en el grupo de antibiótico con D-manosa más proantocianidinas más ácido ursólico, del 0% en el grupo de antibiótico a demanda más profilaxis antibiótica, del 2,17% en el de profilaxis antibiótica, de 2,46% en el de vacuna y de 2,66% en el de otras pautas de manejo de la ITU. No hubo diferencias estadísticamente significativas respecto a complicaciones como la litiasis, la glomerulopatía, la toxicidad medicamentosa, el virus BK, el citomegalovirus, la ectasia urinaria, el reimplante ureteral o el reflujo vesicoureteral entre los diferentes subgrupos de pautas de actuación frente a las ITU en los pacientes que sí presentaron ITU después del trasplante. Ocurrieron en el 18,8% de los que recibieron antibiótico a demanda, en el 15,55% de los que recibieron antibiótico a demanda con D-manosa más proantocianidinas más ácido ursólico, del 11,1% en el grupo de antibiótico a demanda más profilaxis antibiótica, del 17,5% en el de profilaxis antibiótica, 19,8% en el de vacuna y del 18,4% en el de múltiples pautas de actuación ante la ITU.

La tabla 25 muestra la distribución de resultados después del trasplante en el grupo B.

EVOLUCIÓN POSTRASPLANTE	Codificación	GB1	GB2	GB3	Total
		n=224	n=18	n=207	
Buena	1	155	14	142	311
Hiperinmunizacion	2	1	0	2	3
Complicaciones que no implican pérdida del injerto: litiasis, glomerulopatía, toxicidad medicamentosa, quistes, virus (BK,CMV), ectasia, reimplante ureteral, reflujo VU, etc.	3	42	4	38	84
Deterioro de la función renal	4	19	0	17	36
Pérdida del injerto	5	6	0	6	12

Tabla 25. Distribución de resultados después del trasplante en el grupo B.

La tabla 26 muestra la comparación de resultados después del trasplante entre subgrupos del grupo B.

EVOLUCIÓN POSTRASPLANTE	Codificación	GB1		GB2		p
		n=224	%	n=18	%	
Buena	1	155	69,19	14	77,77	0.5964
Hiperinmunización	2	1	0,44	0	0	1
Complicaciones que no implican pérdida del injerto: litiasis, glomerulopatía, toxicidad medicamentosa, quistes, virus (BK,CMV), ectasia, reimplante ureteral, reflujo VU, etc.	3	42	18,75	4	22,22	0.7550
Deterioro de la función renal	4	19	8,48	0	0	0.3739
Pérdida del injerto	5	6	2,67	0	0	1
EVOLUCIÓN POSTRASPLANTE	Codificación	GB1		GB3		p
		n=224	%	n=207	%	
Buena	1	155	69,19	142	68,59	0.9173
Hiperinmunización	2	1	0,44	2	0,96	0.6098

Complicaciones que no implican pérdida del injerto: litiasis, glomerulopatía, toxicidad medicamentosa, quistes, virus (BK,CMV), ectasia, reimplante ureteral, reflujo VU, etc.	3	42	18,75	38	18,35	1
Deterioro de la función renal	4	19	8,48	17	8,21	1
Pérdida del injerto	5	6	2,67	6	2,89	1

EVOLUCIÓN POSTRASPLANTE	Codificación	GB2		GB3		p
		n=18	%	n=207	%	
Buena	1	14	77,77	142	68,59	0.5953
Hiperinmunización	2	0	0	2	0,96	1

Complicaciones que no implican pérdida del injerto: litiasis, glomerulopatía, toxicidad medicamentosa, quistes, virus (BK,CMV), ectasia, reimplante ureteral, reflujo VU, etc.	3	4	22,22	38	18,35	0.7520
Deterioro de la función renal	4	0	0	17	8,21	0.3725
Pérdida del injerto	5	0	0	6	2,89	1

Tabla 26. Comparación de resultados después del trasplante entre subgrupos del grupo B.

6.Sexo.

La tabla 27 muestra la distribución de pacientes respecto al sexo en la muestra y en los grupos A y B.

CODIFICACIÓN	GRUPO A	GRUPO B	General
	N=1395	N=450	
SEXO MUJER	486	154	640
SEXO HOMBRE	909	296	1205

Tabla 27. Distribución de pacientes respecto al sexo en la muestra y en los grupos A y B.

La tabla 28 muestra la comparación en función del sexo entre el grupo A y B.

CODIFICACIÓN	GRUPO A		GRUPO B		
	N=1395	%	N=450	%	p
SEXO MUJER	486	34,8	154	34,2	0.8199
SEXO HOMBRE	909	65,2	296	65,8	0.2573

Tabla 28. Comparación en función del sexo entre el grupo A y B.

No hubo diferencia en la distribución del sexo entre los trasplantados con ITU (34,9% mujeres y 65,2% varones) y sin ITU (34,2% mujeres y 62,2% varones). Se debe tener en cuenta que el 65% de la muestra total eran varones.

La tabla 29 muestra la distribución de pacientes en subgrupos del grupo A en función del sexo.

	GRUPO A1	GRUPO A2	GRUPO A3	GRUPO A4	GRUPO A5	GRUPO A6	Total
	n=324	n=45	n=18	n=63	n=81	n=864	
SEXO MUJER	144	18	0	45	54	225	486
SEXO HOMBRE	180	27	18	18	27	639	909

Tabla 29. Distribución de pacientes en subgrupos del grupo A en función del sexo.

La tabla 30 muestra la comparación entre subgrupos del grupo A en función del sexo.

CODIFICACIÓN	GRUPO A1		GRUPO A2		
	n=324	%	n=45	%	p
SEXO MUJER	144	44,44	18	40	0.6324
SEXO HOMBRE	180	55,55	27	60	0.6324
CODIFICACIÓN	GRUPO A1		GRUPO A3		
	n=324	%	n=18	%	p

SEXO MUJER	144	44,44	0	0	0.0001
SEXO HOMBRE	180	55,55	18	100	0.0001
CODIFICACIÓN	GRUPO A1		GRUPO A4		
	n=324	%	n=63	%	p
SEXO MUJER	144	44,44	45	71.42	0.0001
SEXO HOMBRE	180	55,55	18	28.57	0.0250
CODIFICACIÓN	GRUPO A1		GRUPO A5		
	n=324	%	n=81	%	p
SEXO MUJER	144	44,44	54	66.66	0.0005
SEXO HOMBRE	180	55,55	27	33.33	0.0005
CODIFICACIÓN	GRUPO A1		GRUPO A6		
	n=324	%	n=864	%	p
SEXO MUJER	144	44,44	225	26.04	0.0001
SEXO HOMBRE	180	55,55	639	73.95	0.0001

CODIFICACIÓN	GRUPO A2		GRUPO A3		
	n=45	%	n=18	%	p
SEXO MUJER	18	40	0	0	0.0013
SEXO HOMBRE	27	60	18	100	0.0013
CODIFICACIÓN	GRUPO A2		GRUPO A4		
	n=45	%	n=63	%	p
SEXO MUJER	18	40	45	71.42	0.0015

SEXO HOMBRE	27	60	18	28.57	0.0015
CODIFICACIÓN	GRUPO A2		GRUPO A5		
	n=45	%	n=81	%	p
SEXO MUJER	18	40	54	66.66	0.0049
SEXO HOMBRE	27	60	27	33.33	0.0049
CODIFICACIÓN	GRUPO A2		GRUPOA6		
	n=45	%	n=864	%	p
SEXO MUJER	18	40	225	26.04	0.0556
SEXO HOMBRE	27	60	639	73.95	0.0556

CODIFICACIÓN	GRUPO A3		GRUPO A4		
	n=18	%	n=63	%	p
SEXO MUJER	0	0	45	71.42	0.0001
SEXO HOMBRE	18	100	18	28.57	0.0001
CODIFICACIÓN	GRUPO A3		GRUPO A5		
	n=18	%	n=81	%	p
SEXO MUJER	0	0	54	66.66	0.0001
SEXO HOMBRE	18	100	27	33.33	0.0001
CODIFICACIÓN	GRUPO A3		GRUPOA6		
	n=18	%	n=864	%	p
SEXO MUJER	0	0	225	26.04	0.0105
SEXO HOMBRE	18	100	639	73.95	0.0105

CODIFICACIÓN	GRUPO A4		GRUPO A5		
	n=63	%	n=81	%	p
SEXO MUJER	45	71.42	54	66.66	0.5897
SEXO HOMBRE	18	28.57	27	33.33	0.5897
CODIFICACIÓN	GRUPO A4		GRUPOA6		
	n=63	%	n=864	%	p
SEXO MUJER	45	71.42	225	26.04	0.0001
SEXO HOMBRE	18	28.57	639	73.95	0.0001

CODIFICACIÓN	GRUPO A5		GRUPOA6		
	n=81	%	n=864	%	p
SEXO MUJER	54	66.66	225	26.04	0.0001
SEXO HOMBRE	27	33.33	639	73.95	0.0001

Tabla 30. Comparación entre subgrupos del grupo A en función del sexo.

Respecto a las diferencias en cuanto al sexo en las pautas de manejo de los trasplantados con ITU, la totalidad del grupo que recibió antibiótico a demanda asociada a profilaxis antibiótica continua fueron varones. Las mujeres recibieron más frecuentemente pauta antibiótica continua profiláctica sola (71,4%) y más vacuna bacteriana polivalente (66%) que antibiótico a demanda (44%) y que antibiótico a demanda asociado a D-manosa más proantocianidinas más ácido ursólico (40%). Por otro lado, una proporción superior de varones (55,6%) recibieron antibiótico a demanda frente a vacuna bacteriana polivalente (33,3%). En varones el uso de antibiótico a demanda más D-manosa más proantocianidinas más ácido ursólico (60%) es más frecuente que en mujeres.

La tabla 31 muestra la distribución de pacientes de los subgrupos del grupo B en función del sexo.

CODIFICACIÓN	B1	B2	B3	Total
	n=224	n=18	n=207	
SEXO MUJER	99	8	62	169
SEXO HOMBRE	126	10	145	281

Tabla 31. Distribución de pacientes de los subgrupos del grupo B en función del sexo.

La tabla 32 muestra la comparación entre subgrupos del grupo B en función del sexo.

CODIFICACIÓN	B1		B2		
	n=224	%	n=18	%	p
SEXO MUJER	99	44,19	8	44,44	1.00000
SEXO HOMBRE	126	56,25	10	55,55	1.00000
CODIFICACIÓN	B1		B3		
	n=224	%	n=207	%	
SEXO MUJER	99	44,19	62	29,95	0.0028
SEXO HOMBRE	126	56,25	145	70,04	0.0038

CODIFICACIÓN	B2		B3		
	n=18	%	n=207	%	p
SEXO MUJER	8	44,44	62	29,95	0.2870
SEXO HOMBRE	10	55,55	145	70,04	0.2870

Tabla 32. Comparación entre subgrupos del grupo B en función del sexo.

En los trasplantados sin ITU las mujeres recibieron antibiótico a demanda (44%) más frecuentemente que ninguna profilaxis (ante la sospecha de ITU no confirmada ni por urocultivo ni analíticamente). Al contrario que en varones, donde una proporción inferior (56%) recibió antibiótico a demanda frente a ninguna profilaxis (70%).

7. Infección del tracto urinario pre-trasplante.

La tabla 33 muestra la presencia o no de ITU pretrasplante en los pacientes del grupo A y B.

CODIFICACIÓN	GRUPO A	GRUPO B	Total
	N=1395	N=450	
ITU PRE-TRASPLANTE SI	199	10	209
ITU PRE-TRASPLANTE NO	1196	440	1636

Tabla 33. Distribución de pacientes en función de la presencia o no de ITU pretrasplante en los pacientes del grupo A y B.

La tabla 34 muestra la comparación de pacientes en función de la presencia o no de ITU pretrasplante entre el grupo A y B:

CODIFICACIÓN	GRUPO A		GRUPO B		p
	N=1395	%	N=450	%	
ITU PRE-TRASPLANTE SI	199	14,26	10	2,22	0.0001
ITU PRE-TRASPLANTE NO	1196	85,87	440	98,22	0.0001

Tabla 34. Comparación de pacientes en función de la presencia o no de ITU pretrasplante entre el grupo A y B.

La ITU pretrasplante fue más frecuente en los pacientes con ITU (14,3%) frente a los pacientes sin ITU (2,2%).

La tabla 35 muestra la distribución de pacientes en función de la presencia o no de ITU pretrasplante en los subgrupos del grupo A.

CODIFICACIÓN	GRUPO A1	GRUPO A2	GRUPO A3	GRUPO A4	GRUPO A5	GRUPO A6	Total
	n=324	n=45	n=18	n=63	n=81	n=864	
ITU PRE-TRASPLANTE SI	36	0	0	18	27	114	159
ITU PRE-TRASPLANTE NO	288	45	18	45	54	749	848

Tabla 35. Distribución de pacientes en función de la presencia o no de ITU pretrasplante en los subgrupos del grupo A.

La tabla 36 muestra la comparación entre subgrupos del grupo A en función de la presencia o no de ITU pretrasplante.

CODIFICACIÓN	GRUPO A1		GRUPO A2		
	n=324	%	n=45	%	p
ITU PRE-TRASPLANTE SI	36	11,11	0	0	0.0132
ITU PRE-TRASPLANTE NO	288	88,88	45	100	0.0132
CODIFICACIÓN	GRUPO A1		GRUPO A3		
	n=324	%	n=18	%	
ITU PRE-TRASPLANTE SI	36	11,11	0	0	0.2358
ITU PRE-TRASPLANTE NO	288	88,88	18	100	0.2358
CODIFICACIÓN	GRUPO A1		GRUPO A4		

	n=324	%	n=63	%	
ITU PRE-TRASPLANTE SI	36	11,11	18	28,57	0.0010
ITU PRE-TRASPLANTE NO	288	88,88	45	71,42	0.0010
CODIFICACIÓN	GRUPO A1		GRUPO A5		
	n=324	%	n=81	%	
ITU PRE-TRASPLANTE SI	36	11,11	27	33,33	0.0001
ITU PRE-TRASPLANTE NO	288	88,88	54	66,66	0.0001
CODIFICACIÓN	GRUPO A1		GRUPOA6		
	n=324	%	n=864	%	
ITU PRE-TRASPLANTE SI	36	11,11	114	13,19	0.3777
ITU PRE-TRASPLANTE NO	288	88,88	749	86,68	0.3777

CODIFICACIÓN	GRUPO A2		GRUPO A3		
	n=45	%	n=18	%	p
ITU PRE-TRASPLANTE SI	0	0	0	0	1.00000
ITU PRE-TRASPLANTE NO	45	100	18	100	1.00000
CODIFICACIÓN	GRUPO A2		GRUPO A4		
	n=45	%	n=63	%	

ITU PRE-TRASPLANTE SI	0	0	18	28,57	1.00000
ITU PRE-TRASPLANTE NO	45	100	45	71,42	0.0001
CODIFICACIÓN	GRUPO A2		GRUPO A5		
	n=45	%	n=81	%	
ITU PRE-TRASPLANTE SI	0	0	27	33,33	0.0001
ITU PRE-TRASPLANTE NO	45	100	54	66,66	0.0001
CODIFICACIÓN	GRUPO A2		GRUPOA6		
	n=45	%	n=864	%	
ITU PRE-TRASPLANTE SI	0	0	114	13,19	0.0042
ITU PRE-TRASPLANTE NO	45	100	749	86,68	0.0042

CODIFICACIÓN	GRUPO A3		GRUPO A4		
	n=18	%	n=63	%	p
ITU PRE-TRASPLANTE SI	0	0	18	28,57	0.0086
ITU PRE-TRASPLANTE NO	18	100	45	71,42	0.0086
CODIFICACIÓN	GRUPO A3		GRUPO A5		
	n=18	%	n=81	%	
ITU PRE-TRASPLANTE SI	0	0	27	33,33	0.0025

ITU PRE-TRASPLANTE NO	18	100	54	66,66	0.0025
CODIFICACIÓN	GRUPO A3		GRUPOA6		
	n=18	%	n=864	%	
ITU PRE-TRASPLANTE SI	0	0	114	13,19	0.1514
ITU PRE-TRASPLANTE NO	18	100	749	86,68	0.1514

CODIFICACIÓN	GRUPO A4		GRUPO A5		
	n=63	%	n=81	%	p
ITU PRE-TRASPLANTE SI	18	28,57	27	33,33	0.5897
ITU PRE-TRASPLANTE NO	45	71,42	54	66,66	0.5897
CODIFICACIÓN	GRUPO A4		GRUPOA6		
	n=63	%	n=864	%	
ITU PRE-TRASPLANTE SI	18	28,57	114	13,19	0.0022
ITU PRE-TRASPLANTE NO	45	71,42	749	86,68	0.0022

CODIFICACIÓN	GRUPO A5		GRUPOA6		
	n=81	%	n=864	%	p
ITU PRE-TRASPLANTE SI	27	33,33	114	13,19	0.0001
ITU PRE-TRASPLANTE NO	54	66,66	749	86,68	0.0001

Tabla 36. Comparación entre subgrupos del grupo A en función de la presencia o no de ITU pretrasplante.

En el grupo de antibiótico a demanda hubo más ITU pretrasplante (11%) que en el grupo de antibiótico a demanda más D-manosa más proantocianidinas más ácido ursólico (0%) y menos ITU pretrasplante que en los pacientes con antibiótico a demanda más profilaxis antibiótica (28,6%). En el grupo de vacuna polibacteriana era más frecuente la ITU pretrasplante (33,3%) que en el grupo de antibiótico a demanda, el grupo de antibiótico a demanda más manosa, el de antibiótico a demanda más profilaxis antibiótica y el de otras estrategias de manejo de las ITU diferentes a los grupos especificados. No hubo diferencias en el número de ITU pretrasplante entre el grupo de vacuna y el de profilaxis antibiótica continua.

La tabla 37 muestra la distribución de pacientes de los subgrupos del grupo B en función de la presencia o no de ITU pretrasplante:

CODIFICACIÓN	B1	B2	B3	Total
	n=224	n=18	n=207	
ITU PRE-TRASPLANTE SI	9	0	0	9
ITU PRE-TRASPLANTE NO	216	18	207	441

Tabla 37. Distribución de pacientes de los subgrupos del grupo B en función de la presencia o no de ITU pretrasplante.

La tabla 38 muestra la comparación subgrupos del grupo B en función de la presencia o no de ITU pretrasplante:

CODIFICACIÓN	B1		B2		p
	n=224	%	n=18	%	
ITU PRE-TRASPLANTE SI	9	4,01785714	0	0	1.00000
ITU PRE-TRASPLANTE NO	216	96,4285714	18	100	1.00000
CODIFICACIÓN	B1		B3		
	n=224	%	n=207	%	
ITU PRE-TRASPLANTE SI	9	4,01785714	0	0	0.0038
ITU PRE-TRASPLANTE NO	216	96,4285714	207	100	0.0038

CODIFICACIÓN	B2		B3		p
	n=18	%	n=207	%	
ITU PRE-TRASPLANTE SI	0	0	0	0	1.00000
ITU PRE-TRASPLANTE NO	18	100	207	100	1.00000

Tabla 38. Comparación de subgrupos del grupo B en función de la presencia o no de ITU pretrasplante.

De los pacientes sin ITU, la mayoría no presentaba antecedentes de ITU pretrasplante, tan sólo se detectó esta condición en 9 pacientes y todos pertenecían al grupo de antibiótico a demanda ante clínica irritativa sin confirmación analítica ni microbiológica de ITU.

8. Microorganismos

La tabla 39 muestra la distribución de los pacientes en función de los microorganismos de los urocultivos en el grupo A:

MICROORGANISMOS	GRUPO A
	N=1395
Aerococcus urinae -01	1260
Candida albicans-02	288
Candida glabrata-03	576
Candida parapsilosis-04	171
Citrobacter freundii-05	144
Citrobacter koseri-06	81
Corinebacterium urealyticum-07	36
Enterobacter cloacae-08	72
Enterococcus faecium- 09	162
Enterococcus faecalis-10	270

Escherichia coli-11	495
Escherichia coli BLEE-12	45
Haemophilus influenzae-13	9
Klebsiella pneumoniae -14	171
Klebsiella pneumoniae BLEE-15	90
Klebsiella oxytoca -16	45
Lactobacillus delbrueckii-17	9
Morganella morganii-18	27
Proteus mirabilis-19	90
Pseudomona aeruginosa-20	90
Pseudomona putida-21	9
Staphylococcus epidermidis-22	90
Staphylococcus hemolítico-23	18
Staphylococcus hominis hominis-24	9
Streptococcus agalactiae -25	36
Streptococcus anginosus-26	18
Serratia marascens-27	9
Serratia odorífera-28	9
Staphylococcus aureus-29	27
Gardnerella vaginalis-30	9
Streptococcus oralis-32	9

Tabla 39. Distribución de los pacientes en función de los microorganismos de los urocultivos en el grupo A.

En un 90% de los pacientes con ITU se aisló *Aerococcus urinae* en algún urocultivo. Así mismo, en un 74,2% se aisló alguna especie de *Candida*, en un 35,5% *Escherichia coli* (3,2% *E.coli* BLEE) y *Enterococcus faecalis* en un 19,4%. Llama la atención la baja tasa de *Klebsiella pneumoniae*, un 12,26% (6,45% *K. pneumoniae* BLEE). Otros microorganismos aislados fueron: *Citrobacter freundii* (10,32%), *Enterococcus faecium* (11,6%), *Proteus mirabilis* (6,45%), *Pseudomonas aeruginosa* (6,45%) y *Staphylococcus epidermis* (6,45%), entre otros.

La tabla 40 muestra la distribución de los microorganismos en los urocultivos de los subgrupos del grupo A.

CODIFICACIÓN	GRUPO A1	GRUPO A2	GRUPO A3	GRUPO A4	GRUPO A5	GRUPO A6	Total
	n=324	n=45	n=18	n=63	n=81	n=864	
Candida albicans-02	116	26	0	17	0	128	287
Candida glabrata-03	35	8	0	0	0	515	558
Candida parapsilosis-04	71	26	0	26	26	26	175
Citrobacter freundii-05	62	17	0	8	26	33	146
Citrobacter koseri-06	8	8	8	26	0	33	83
Corinebacterium urealyticum-07	35	0	0	0	0	0	35
Enterobacter cloacae-08	17	17	0	0	0	41	75
Enterococcus faecium- 09	80	17	0	8	0	61	166
Enterococcus faecalis-10	134	8	0	26	26	69	263

Escherichia coli-11	188	44	17	26	80	156	511
Escherichia coli BLEE-12	35	0	0	8	0	0	43
Haemophilus influenzae-13	8	0	0	0	0	0	8
Klebsiella pneumoniae -14	71	26	0	26	26	26	175
Klebsiella pneumoniae BLEE-15	44	17	0	8	27	0	96
Klebsiella oxytoca -16	0	8	8	17	0	16	49
Lactobacillus delbrueckii-17	8	0	0	0	0	0	8
Morganella morganii-18	0	0	0	0	0	25	25
Proteus mirabilis-19	44	17	0	8	0	26	95
Pseudomona aeruginosa-20	35	0	0	32	0	42	109
Pseudomona putida-21	0	8	0	0	0	0	8
Staphylococcus epidermidis-22	26	8	0	8	0	43	85
Staphylococcus hemolítico-23	8	8	0	0	0	0	16

Staphylococcus hominis hominis-24	8	0	0	0	0	0	8
Streptococcus agalactiae -25	8	0	0	0	0	25	33
Streptococcus anginosus-26	0	0	0	8	0	7	15
Serratia marascens-27	8	0	0	0	0	0	8
Serratia odorifera-28	0	17	0	0	0	0	17
Staphylococcus aureus-29	26	0	0	0	0	0	26
Gardnerella vaginalis-30	8	0	0	0	0	0	8
Streptococcus oralis-32	0	0	0	0	0	7	7

Tabla 40. Distribución de los microorganismos en los urocultivos de los subgrupos del grupo A.

La tabla 41 muestra la comparación de la distribución de los microorganismos entre los subgrupos del grupo A.

CODIFICACIÓN	GRUPO A1		GRUPO A2		p
	n=324	%	n=45	%	
Candida albicans-02	116	35,8	26	57,77	0.0055
Candida glabrata-03	35	10,8	8	17,77	0.2115
Candida parapsilosis-04	71	21,91	26	57,77	0.0001
Citrobacter freundii-05	62	19,13	17	37,77	0.0066

Citrobacter koseri-06	8	2,46	8	17,77	0.0002
Corinebacterium urealyticum-07	35	10,8	0	0	0.0131
Enterobacter cloacae-08	17	5,24	17	37,77	0.0001
Enterococcus faecium- 09	80	24,69	17	37,77	0.0712
Enterococcus faecalis-10	134	41,35	8	17,77	0.0019
Escherichia coli-11	188	58,02	44	97,77	0.0001
Escherichia coli BLEE-12	35	10,8	0	0	0.0131
Haemophilus influenzae-13	8	2,46	0	0	0.6030
Klebsiella pneumoniae -14	71	21,91	26	57,77	0.0001
Klebsiella pneumoniae BLEE-15	44	13,58	17	37,77	0.0002
Klebsiella oxytoca -16	0	0	8	17,77	0.0001
Lactobacillus delbrueckii-17	8	2,46	0	0	0.6030
Proteus mirabilis-19	44	13,58	17	37,77	0.0002
Pseudomona aeruginosa-20	35	10,8	0	0	0.0131
Pseudomona putida-21	0	0	8	17,77	0.0001
Staphylococcus epidermidis-22	26	8,02	8	17,77	0.0497
Staphylococcus hemolítico-23	8	2,46	8	17,77	0.0002
Staphylococcus hominis hominis-24	8	2,46	0	0	0.6030
Streptococcus agalactiae -25	8	2,46	0	0	0.6030

Serratia marascens-27	8	2,46	0	0	0.6030
Serratia odorifera-28	0	0	17	37,77	0.0001
Staphylococcus aureus-29	26	8,02	0	0	0.0570
Gardnerella vaginalis-30	8	2,46	0	0	0.6030
CODIFICACIÓN	GRUPO A1		GRUPO A3		p
	n=324	%	n=18	%	
Candida albicans-02	116	35,8	0	0	0.0006
Candida glabrata-03	35	10,8	0	0	0.2352
Candida parapsilosis-04	71	21,91	0	0	0.0308
Citrobacter freundii-05	62	19,13	0	0	0.0526
Citrobacter koseri-06	8	2,46	8	44,44	0.0001
Corinebacterium urealyticum-07	35	10,8	0	0	0.2352
Enterobacter cloacae-08	17	5,24	0	0	1.00000
Enterococcus faecium- 09	80	24,69	0	0	0.0001
Enterococcus faecalis-10	134	41,35	0	0	0.0001
Escherichia coli-11	188	58,02	17	94,44	0.0020
Escherichia coli BLEE-12	35	10,8	0	0	0.2352
Haemophilus influenzae-13	8	2,46	0	0	1.0000
Klebsiella pneumoniae -14	71	21,91	0	0	0.0308
Klebsiella pneumoniae BLEE-15	44	13,58	0	0	0.1445
Klebsiella oxytoca -16	0	0	8	44,44	0.0001

Lactobacillus delbrueckii-17	8	2,46	0	0	1.0000
Proteus mirabilis-19	44	13,58	0	0	0.1445
Pseudomona aeruginosa-20	35	10,8	0	0	0.2352
Staphylococcus epidermidis-22	26	8,02	0	0	0.3799
Staphylococcus hemolítico-23	8	2,46	0	0	1.0000
Staphylococcus hominis hominis-24	8	2,46	0	0	1.0000
Streptococcus agalactiae -25	8	2,46	0	0	1.0000
Serratia marascens-27	8	2,46	0	0	1.0000
Staphylococcus aureus-29	26	8,02	0	0	0.3799
Gardnerella vaginalis-30	8	2,46	0	0	1.0000
CODIFICACIÓN	GRUPO A1		GRUPO A4		p
	n=324	%	n=63	%	
Candida albicans-02	116	35,8	17	26,98	0.1945
Candida glabrata-03	35	10,8	0	0	0.0028
Candida parapsilosis-04	71	21,91	26	41,26	0.0023
Citrobacter freundii-05	62	19,13	8	12,69	0.2838
Citrobacter koseri-06	8	2,46	26	41,26	0.0001
Corinebacterium urealyticum-07	35	10,8	0	0	0.0028
Enterobacter cloacae-08	17	5,24	0	0	0.0871

Enterococcus faecium- 09	80	24,69	8	12,69	0.0476
Enterococcus faecalis-10	134	41,35	26	41,26	1.0000
Escherichia coli-11	188	58,02	26	41,26	0.0182
Escherichia coli BLEE-12	35	10,8	8	12,69	0.6624
Haemophilus influenzae-13	8	2,46	0	0	0.3635
Klebsiella pneumoniae -14	71	21,91	26	41,26	0.0023
Klebsiella pneumoniae BLEE-15	44	13,58	8	12,69	1.0000
Klebsiella oxytoca -16	0	0	17	26,98	0.0001
Lactobacillus delbrueckii-17	8	2,46	0	0	0.3635
Proteus mirabilis-19	44	13,58	8	12,69	1.0000
Pseudomona aeruginosa-20	35	10,8	32	50,79	0.0001
Staphylococcus epidermidis-22	26	8,02	8	12,69	0.0497
Staphylococcus hemolítico-23	8	2,46	0	0	0.3635
Staphylococcus hominis hominis-24	8	2,46	0	0	0.3635
Streptococcus agalactiae -25	8	2,46	0	0	0.3635
Streptococcus anginosus-26	0	0	8	12,69	0.0001
Serratia marascens-27	8	2,46	0	0	0.3635
Staphylococcus aureus-29	26	8,02	0	0	0.0124
Gardnerella vaginalis-30	8	2,46	0	0	0.3635

CODIFICACIÓN	GRUPO A1		GRUPO A5		p
	n=324	%	n=81	%	
Candida albicans-02	116	35,8	0	0	0.0001
Candida glabrata-03	35	10,8	0	0	0.0005
Candida parapsilosis-04	71	21,91	26	32,09	0.0596
Citrobacter freundii-05	62	19,13	26	32,09	0.0156
Citrobacter koseri-06	8	2,46	0	0	0.3663
Corinebacterium urealyticum-07	35	10,8	0	0	0.0005
Enterobacter cloacae-08	17	5,24	0	0	0.0303
Enterococcus faecium- 09	80	24,69	0	0	0.0001
Enterococcus faecalis-10	134	41,35	26	32,09	0.1619
Escherichia coli-11	188	58,02	80	98,76	0.0001
Escherichia coli BLEE-12	35	10,8	0	0	0.0005
Haemophilus influenzae-13	8	2,46	26	32,09	0.0001
Klebsiella pneumoniae -14	71	21,91	26	32,09	0.0596
Klebsiella pneumoniae BLEE-15	44	13,58	27	33,33	0.0001
Lactobacillus delbrueckii-17	8	2,46	0	0	0.3663
Proteus mirabilis-19	44	13,58	0	0	0.0001
Pseudomona aeruginosa-20	35	10,8	0	0	0.0005
Staphylococcus epidermidis-22	26	8,02	0	0	0.3799

Staphylococcus hemolítico-23	8	2,46	0	0	0.3663
Staphylococcus hominis hominis-24	8	2,46	0	0	0.3663
Streptococcus agalactiae -25	8	2,46	0	0	0.3663
Serratia marascens-27	8	2,46	0	0	0.3663
Staphylococcus aureus-29	26	8,02	0	0	0.3799
Gardnerella vaginalis-30	8	2,46	0	0	0.3663
CODIFICACIÓN	GRUPO A1		GRUPOA6		
	n=324	%	n=864	%	p
Candida albicans-02	116	35,8	128	14,81	0.0001
Candida glabrata-03	35	10,8	515	59,6	0.0001
Candida parapsilosis-04	71	21,91	26	3	0.0001
Citrobacter freundii-05	62	19,13	33	3,81	0.0001
Citrobacter koseri-06	8	2,46	33	3,81	0.2894
Corinebacterium urealyticum-07	35	10,8	0	0	0.0001
Enterobacter cloacae-08	17	5,24	41	4,74	0.7634
Enterococcus faecium- 09	80	24,69	61	7,06	0.0001
Enterococcus faecalis-10	134	41,35	69	7,98	0.0001
Escherichia coli-11	188	58,02	156	18,05	0.0001
Escherichia coli BLEE-12	35	10,8	0	0	0.0001
Haemophilus influenzae-13	8	2,46	0	0	0.0001
Klebsiella pneumoniae -14	71	21,91	26	3	0.0001

Klebsiella pneumoniae BLEE-15	44	13,58	0	0	0.0001
Klebsiella oxytoca -16	0	0	16	1,85	0.0090
Lactobacillus delbrueckii-17	8	2,46	0	0	0.0001
Morganella morganii-18	0	0	25	2,89	0.0004
Proteus mirabilis-19	44	13,58	26	3	0.0001
Pseudomona aeruginosa-20	35	10,8	42	4,86	0.0005
Staphylococcus epidermidis-22	26	8,02	43	4,97	0.0513
Staphylococcus hemolítico-23	8	2,46	0	0	0.0001
Staphylococcus hominis hominis-24	8	2,46	0	0	0.0001
Streptococcus agalactiae -25	8	2,46	25	2,89	0.0001
Streptococcus anginosus-26	0	0	7	0,81	0.1997
Serratia marascens-27	8	2,46	0	0	0.0001
Staphylococcus aureus-29	26	8,02	0	0	
Gardnerella vaginalis-30	8	2,46	0	0	0.0001

CODIFICACIÓN	GRUPO A2		GRUPO A3		P
	n=45	%	n=18	%	
Candida albicans-02	26	57,77	0	0	0.0001
Candida glabrata-03	8	17,77	0	0	0.0922
Candida parapsilosis-04	26	57,77	0	0	0.0001
Citrobacter freundii-05	17	37,77	0	0	0.0014

Citrobacter koseri-06	8	17,77	8	44,44	0.0516
Enterobacter cloacae-08	17	37,77	0	0	0.0014
Enterococcus faecium- 09	17	37,77	0	0	0.0014
Enterococcus faecalis-10	8	17,77	0	0	0.0922
Escherichia coli-11	44	97,77	17	94,44	0.4931
Klebsiella pneumoniae -14	26	57,77	0	0	0.0001
Klebsiella pneumoniae BLEE-15	17	37,77	0	0	0.0014
Klebsiella oxytoca -16	8	17,77	8	44,44	0.0516
Proteus mirabilis-19	17	37,77	0	0	0.0014
Pseudomona putida-21	8	17,77	0	0	0.0922
Staphylococcus epidermidis-22	8	17,77	0	0	0.0922
Staphylococcus hemolítico-23	8	17,77	0	0	0.0922
Serratia odorífera-28	17	37,77	0	0	0.0014
CODIFICACIÓN	GRUPO A2		GRUPO A4		p
	n=45	%	n=63	%	
Candida albicans-02	26	57,77	17	26,98	0.0015
Candida glabrata-03	8	17,77	0	0	0.0006
Candida parapsilosis-04	26	57,77	26	41,26	0.1185
Citrobacter freundii-05	17	37,77	8	12,69	0.0048
Citrobacter koseri-06	8	17,77	26	41,26	0.0117
Enterobacter cloacae-08	17	37,77	0	0	0.0001

Enterococcus faecium- 09	17	37,77	8	12,69	0.0048
Enterococcus faecalis-10	8	17,77	26	41,26	0.0117
Escherichia coli-11	44	97,77	26	41,26	0.0001
Escherichia coli BLEE-12	0	0	8	12,69	0.0197
Klebsiella pneumoniae -14	26	57,77	26	41,26	0.1185
Klebsiella pneumoniae BLEE-15	17	37,77	8	12,69	0.0048
Klebsiella oxytoca -16	8	17,77	17	26,98	0.3555
Proteus mirabilis-19	17	37,77	8	12,69	0.0048
Pseudomona aeruginosa-20	0	0	32	50,79	0.0001
Pseudomona putida-21	8	17,77	0	0	0.0006
Staphylococcus epidermidis-22	8	17,77	8	12,69	0.5845
Staphylococcus hemolítico-23	8	17,77	0	0	0.0006
Streptococcus anginosus-26	0	0	8	12,69	0.0197
Serratia odorífera-28	17	37,77	0	0	0.0001
CODIFICACIÓN	GRUPO A2		GRUPO A5		
	n=45	%	n=81	%	
Candida albicans-02	26	57,77	0	0	0.0001
Candida glabrata-03	8	17,77	0	0	0.0002
Candida parapsilosis-04	26	57,77	26	32,09	0.0079
Citrobacter freundii-05	17	37,77	26	32,09	0.5597

Citrobacter koseri-06	8	17,77	0	0	0.0002
Enterobacter cloacae-08	17	37,77	0	0	0.0001
Enterococcus faecium- 09	17	37,77	0	0	0.0001
Enterococcus faecalis-10	8	17,77	26	32,09	0.0966
Escherichia coli-11	44	97,77	80	98,76	1.00000
Klebsiella pneumoniae -14	26	57,77	26	32,09	0.0079
Klebsiella pneumoniae BLEE-15	17	37,77	27	33,33	0.6975
Klebsiella oxytoca -16	8	17,77	0	0	0.0002
Proteus mirabilis-19	17	37,77	0	0	0.0001
Pseudomona putida-21	8	17,77	0	0	0.0002
Staphylococcus epidermidis-22	8	17,77	0	0	0.0002
Staphylococcus hemolítico-23	8	17,77	0	0	0.0002
Serratia odorífera-28	17	37,77	0	0	0.0002
CODIFICACIÓN	GRUPO A2		GRUPOA6		
	n=45	%	n=864	%	
Candida albicans-02	26	57,77	128	14,81	0.0001
Candida glabrata-03	8	17,77	515	59,6	0.0001
Candida parapsilosis-04	26	57,77	26	3	0.0001
Citrobacter freundii-05	17	37,77	33	3,81	0.0001
Citrobacter koseri-06	8	17,77	33	3,81	0.0005
Enterobacter cloacae-08	17	37,77	41	4,74	0.0001

Enterococcus faecium- 09	17	37,77	61	7,06	0.0001
Enterococcus faecalis-10	8	17,77	69	7,98	0.0467
Escherichia coli-11	44	97,77	156	18,05	0.0001
Klebsiella pneumoniae -14	26	57,77	26	3	0.0001
Klebsiella pneumoniae BLEE-15	17	37,77	0	0	0.0001
Klebsiella oxytoca -16	8	17,77	16	1,85	0.0001
Morganella morganii-18	0	0	25	2,89	0.6302
Proteus mirabilis-19	17	37,77	26	3	0.0001
Pseudomona aeruginosa-20	0	0	42	4,86	0.2612
Pseudomona putida-21	8	17,77	0	0	0.0001
Staphylococcus epidermidis-22	8	17,77	43	4,97	0.0024
Staphylococcus hemolítico-23	8	17,77	0	0	0.0001
Streptococcus agalactiae -25	0	0	25	2,89	0.6302
Streptococcus anginosus-26	0	0	7	0,81	1.0000
Serratia odorífera-28	17	37,77	0	0	0.0001
Streptococcus oralis-32	0	0	7	0,81	1.0000

CODIFICACIÓN	GRUPO A3		GRUPO A4		p
	n=18	%	n=63	%	
Candida albicans-02	0	0	17	26,98	0.0167
Candida parapsilosis-04	0	0	26	41,26	0.0008

Citrobacter freundii-05	0	0	8	12,69	0.1919
Citrobacter koseri-06	8	44,44	26	41,26	0.0117
Enterococcus faecium- 09	0	0	8	12,69	0.1919
Enterococcus faecalis-10	0	0	26	41,26	0.0008
Escherichia coli-11	17	94,44	26	41,26	0.8423
Escherichia coli BLEE-12	0	0	8	12,69	0.1919
Klebsiella pneumoniae -14	0	0	26	41,26	0.0008
Klebsiella pneumoniae BLEE-15	0	0	8	12,69	0.1919
Klebsiella oxytoca -16	8	44,44	17	26,98	0.3555
Proteus mirabilis-19	0	0	8	12,69	0.1919
Pseudomona aeruginosa-20	0	0	32	50,79	0.0001
Staphylococcus epidermidis-22	0	0	8	12,69	0.1919
Streptococcus anginosus-26	0	0	8	12,69	0.1919
CODIFICACIÓN	GRUPO A3		GRUPO A5		p
	n=18	%	n=81	%	
Candida parapsilosis-04	0	0	26	32,09	0.0004
Citrobacter freundii-05	0	0	26	32,09	0.0004
Citrobacter koseri-06	8	44,44	0	0	0.0001
Enterococcus faecalis-10	0	0	26	32,09	0.0004
Escherichia coli-11	17	94,44	80	98,76	0.3321

Klebsiella pneumoniae -14	0	0	26	32,09	0.0004
Klebsiella pneumoniae BLEE-15	0	0	27	33,33	0.0025
Klebsiella oxytoca -16	8	44,44	0	0	0.0001
CODIFICACIÓN	GRUPO A3		GRUPOA6		
	n=18	%	n=864	%	
Candida albicans-02	0	0	128	14,81	0.0924
Candida glabrata-03	0	0	515	59,6	0.0001
Candida parapsilosis-04	0	0	26	3	1.00000
Citrobacter freundii-05	0	0	33	3,81	1.00000
Citrobacter koseri-06	8	44,44	33	3,81	0.0001
Enterobacter cloacae-08	0	0	41	4,74	1.00000
Enterococcus faecium- 09	0	0	61	7,06	0.6290
Enterococcus faecalis-10	0	0	69	7,98	0.3880
Escherichia coli-11	17	94,44	156	18,05	0.0001
Klebsiella pneumoniae -14	0	0	26	3	1.00000
Klebsiella oxytoca -16	8	44,44	16	1,85	0.0001
Morganella morganii-18	0	0	25	2,89	1.00000
Proteus mirabilis-19	0	0	26	3	1.00000
Pseudomona aeruginosa-20	0	0	42	4,86	1.00000
Staphylococcus epidermidis-22	0	0	43	4,97	1.00000

Streptococcus agalactiae -25	0	0	25	2,89	1.00000
Streptococcus anginosus-26	0	0	7	0,81	1.00000
Streptococcus oralis-32	0	0	7	0,81	1.00000

CODIFICACIÓN	GRUPO A4		GRUPO A5		
	n=63	%	n=81	%	
Candida albicans-02	17	26,98	0	0	0.0001
Candida parapsilosis-04	26	41,26	26	32,09	0.2957
Citrobacter freundii-05	8	12,69	26	32,09	0.0095
Citrobacter koseri-06	26	41,26	0	0	0.0001
Enterococcus faecium- 09	8	12,69	0	0	0.0011
Enterococcus faecalis-10	26	41,26	26	32,09	0.2957
Escherichia coli-11	26	41,26	80	98,76	0.0001
Escherichia coli BLEE-12	8	12,69	0	0	0.0011
Klebsiella pneumoniae -14	26	41,26	26	32,09	0.2957
Klebsiella pneumoniae BLEE-15	8	12,69	27	33,33	0.0095
Klebsiella oxytoca -16	17	26,98	0	0	0.0001
Proteus mirabilis-19	8	12,69	0	0	0.0011
Pseudomona aeruginosa-20	32	50,79	0	0	0.0001
Staphylococcus epidermidis-22	8	12,69	0	0	0.0011
Streptococcus anginosus-26	8	12,69	0	0	0.0011

CODIFICACIÓN	GRUPO A4		GRUPOA6		p
	n=63	%	n=864	%	
Candida albicans-02	17	26,98	128	14,81	0.0179
Candida glabrata-03	0	0	515	59,6	0.0001
Candida parapsilosis-04	26	41,26	26	3	0.0001
Citrobacter freundii-05	8	12,69	33	3,81	0.0166
Citrobacter koseri-06	26	41,26	33	3,81	0.0001
Enterobacter cloacae-08	0	0	41	4,74	0.1053
Enterococcus faecium- 09	8	12,69	61	7,06	0.1287
Enterococcus faecalis-10	26	41,26	69	7,98	0.0001
Escherichia coli-11	26	41,26	156	18,05	0.0001
Escherichia coli BLEE-12	8	12,69	0	0	0.0001
Klebsiella pneumoniae -14	26	41,26	26	3	0.0001
Klebsiella pneumoniae BLEE-15	8	12,69	0	0	0.0001
Klebsiella oxytoca -16	17	26,98	16	1,85	0.0001
Morganella morganii-18	0	0	25	2,89	0.4062
Proteus mirabilis-19	8	12,69	26	3	0.0013
Pseudomona aeruginosa-20	32	50,79	42	4,86	0.0001
Staphylococcus epidermidis-22	8	12,69	43	4,97	0.0178
Streptococcus agalactiae -25	0	0	25	2,89	0.4062
Streptococcus anginosus-26	8	12,69	7	0,81	0.0001
Streptococcus oralis-32	0	0	7	0,81	1.0000

CODIFICACIÓN	GRUPO A5		GRUPOA6		p
	n=81	%	n=864	%	
Candida albicans-02	0	0	128	14,81	0.0001
Candida glabrata-03	0	0	515	59,6	0.0001
Candida parapsilosis-04	26	32,09	26	3	0.0001
Citrobacter freundii-05	26	32,09	33	3,81	0.0001
Citrobacter koseri-06	0	0	33	3,81	0.1049
Enterobacter cloacae-08	0	0	41	4,74	0.0422
Enterococcus faecium- 09	0	0	61	7,06	0.0072
Enterococcus faecalis-10	26	32,09	69	7,98	0.0001
Escherichia coli-11	80	98,76	156	18,05	0.0001
Klebsiella pneumoniae -14	26	32,09	26	3	0.0001
Klebsiella pneumoniae BLEE-15	27	33,33	0	0	0.0001
Klebsiella oxytoca -16	0	0	16	1,85	0.3866
Morganella morganii-18	0	0	25	2,89	0.1586
Proteus mirabilis-19	0	0	26	3	0.1582
Pseudomona aeruginosa-20	0	0	42	4,86	0.0430
Staphylococcus epidermidis-22	0	0	43	4,97	0.0430
Streptococcus agalactiae -25	0	0	25	2,89	0.1586
Streptococcus anginosus-26	0	0	7	0,81	1.0000
Streptococcus oralis-32	0	0	7	0,81	1.00000

Tabla 41. Comparación de la distribución de los microorganismos entre los subgrupos del grupo A.

Llama la atención la ausencia de especies de *Candida*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *E.coli* BLEE, *Klebsiella pneumoniae*, *K. pneumoniae* BLEE, *Proteus mirabilis* y *Pseudomonas aeruginosa* en el grupo de 18 pacientes con ITU que recibieron antibiótico a demanda junto con profilaxis antibiótica continua (160 mg de trimetoprima y 800 mg de sulfametoxazol diarios). En el grupo de pacientes bajo profilaxis con D-manosa más proantocianidinas más ácido ursólico asociada a antibiótico a demanda no se aisló *E.coli* BLEE ni *Pseudomonas aeruginosa*. Los pacientes que recibieron profilaxis con vacuna polibacteriana elaborada no presentaron *Candida albicans*, *C.glabrata*, *E. coli* BLEE, *Proteus mirabilis* ni *Pseudomonas aeruginosa*.

En el grupo de profilaxis con D-manosa más proantocianidinas más ácido ursólico asociada al antibiótico a demanda se aisló más frecuentemente *Candida albicans* y *E. coli* (57% y 97% respectivamente) que en el grupo que sólo recibió antibiótico a demanda (35,8% y 58% respectivamente), más *Candida albicans* (57%) que en el grupo de antibiótico a demanda más profilaxis antibiótica continua (0%, sólo varones), más *Candida albicans* y *E. coli* (57% y 97%, respectivamente) que en el grupo de profilaxis antibiótica continua (26% y 41%) y más *Candida albicans* (57%) que en el grupo de vacuna polibacteriana elaborada (0%).

En el grupo de antibiótico a demanda hubo más *E. coli* BLEE (10,8%) que en el grupo de profilaxis con D-manosa más proantocianidinas más ácido ursólico asociada a antibiótico a demanda (0%) y el grupo de vacuna polibacteriana (0%). En el grupo de antibiótico a demanda hubo más *E. coli* (58%) que en el grupo de profilaxis antibiótica continua (41%), más *Cándida* (35.8%) que en los pacientes con vacuna polibacteriana (0%) y menos *E. coli* (58%) que en el grupo de vacuna polibacteriana (98%). En el grupo de profilaxis antibiótica continua asociada a antibiótico a demanda hubo más *E. coli* (94%) que en el grupo de antibiótico a demanda (58%).

No hubo diferencias entre el grupo de profilaxis con D-manosa más proantocianidinas más ácido ursólico asociada a antibiótico a demanda (97%) y el grupo de antibiótico a demanda más profilaxis antibiótica continua (94%) en la proporción de *E. coli* detectada. No hubo diferencias en la proporción de *E. coli* entre el grupo de profilaxis con D-manosa más proantocianidinas más ácido ursólico (97%) y el grupo de vacuna polibacteriana elaborada (95%). No hubo diferencias en la proporción de *E. coli* entre el grupo de antibiótico a demanda más profilaxis antibiótica continua (94%) y el grupo profilaxis antibiótica continua (41%).

9.Resistencia y sensibilidad expresadas por los microorganismos.

La tabla 42 muestra la distribución de las resistencias expresadas (R) a antibióticos en el grupo A:

CODIFICACIÓN	GRUPO A	
	N=1395	%
RESISTENCIA		
AMIKACINA-01	1314	94,19
AMOXICILINA-02	1062	76,12

AMOXICILINA/CLAVULANICO-03	441	31,61
AMPICILINA-04	99	7,09
CARBAPENEM-05	0	0
CIPROFLOXACINO-06	9	0,64
COTRIMOXAZOL-07	387	27,74
FOSFOMICINA-08	288	20,64
GENTAMICINA-09	243	17,41
IMPENEM-10	0	0
MEROPENEM-11	0	0
NITROFURANTOINA-12	81	5,8
QUINOLONAS-13	378	27,09
VANCOMICINA-14	0	0
LINEZOLID-15	0	0
CLINDAMICINA 16-	9	0,64
ERITROMICINA-17	27	1,93
AZITROMICINA-18	9	0,64
TETRACICLINA-19	9	0,64
CEFALOTINA-20	9	0,64
NINGUNO-21	900	64,51
SENSIBILIDAD		
AMIKACINA-01	1386	99,35
AMOXICILINA-02	1359	97,41
AMOXICILINA/CLAVULANICO-03	459	32,9
AMPICILINA-04	63	4,51
CARBAPENEM-05	18	1,29
CIPROFLOXACINO-06	0	0
COTRIMOXAZOL-07	279	20

FOSFOMICINA-08	423	30,32
GENTAMICINA-09	360	25,8
IMPENEM-10	9	0,64
MEROPENEM-11	0	0
NITROFURANTOINA-12	459	32,9
QUINOLONAS-13	297	21,29
VANCOMICINA-14	27	1,93
LINEZOLID-15	9	0,64
CLINDAMICINA 16-	0	0
ERITROMICINA-17	0	0
AZITROMICINA-18	0	0
TETRACICLINA-19	0	0
CEFALOTINA-20	0	0
NINGUNO-21	891	63,87
MULTISENSIBLE-22	0	0

Tabla 42. Distribución de las R a antibióticos en el grupo A:

La tabla 43 muestra la ensibilidad expresada (S) y R en los subgrupos del grupo A.

CODIFICACIÓN	GRUP O A1	GRUP O A2	GRUP O A3	GRUP O A4	GRUP O A5	GRUPO A6	Tot al
RESISTENCIA							
	n=324	n=45	n=18	n=63	n=81	n=864	
AMOXICILINA-02	80	8	8	26	53	862	103 7
AMOXICILINA/CLAVULA NICO-03	269	44	17	53	80	0	463

AMPICILINA-04	62	0	0	8	26	0	96
CIPROFLOXACINO-06	0	8	0	0	0	0	8
COTRIMOXAZOL-07	287	35	8	44	26	0	400
FOSFOMICINA-08	152	26	8	35	80	0	301
GENTAMICINA-09	179	35	8	8	26	0	256
NITROFURANTOINA-12	53	8	8	17	0	0	86
QUINOLONAS-13	260	26	17	35	53	0	391
CLINDAMICINA 16-	0	8	0	0	0	0	8
ERITROMICINA-17	17	0	0	8	0	0	25
AZITROMICINA-18	8	0	0	0	0	0	8
TETRACICLINA-19	8	0	0	0	0	0	8
CEFALOTINA-20	0	0	0	8	0	0	8
NINGUNO-21	8	0	0	0	0	862	870
SENSIBILIDAD							
CODIFICACIÓN	GRUP O A1	GRUP O A2	GRUP O A3	GRUP O A4	GRUP O A5	GRUPO A6	
	n=324	n=45	n=18	n=63	n=81	n=864	
AMIKACINA-01	314	44	17	62	80	0	517
AMOXICILINA-02	287	0	0	0	0	0	287

AMOXICILINA/CLAVULA NICO-03	278	44	17	62	80	0	481
AMPICILINA-04	53	0	0	8	0	0	61
CARBAPENEM-05	17	0	0	0	0	0	17
COTRIMOXAZOL-07	152	26	17	44	53	0	292
FOSFOMICINA-08	278	44	17	53	53	0	445
GENTAMICINA-09	233	35	8	44	53	0	373
IMPENEM-10	8	0	0	0	0	0	8
NITROFURANTOINA-12	278	44	17	62	80	0	481
QUINOLONAS-13	197	44	17	35	26	0	319
VANCOMICINA-14	26	0	0	0	0	0	26
LINEZOLID-15	8	0	0	0	0	0	8

Tabla 43. Distribución de S y R a antibióticos en los subgrupos del grupo A.

La tabla 44 muestra la comparación de R y S entre los subgrupos del grupo A.

RESISTENCIAS						
CODIFICACIÓN	GRUPO A1		GRUPO A2		P	
	n=324	%	n=45	%		
AMOXICILINA-02	80	24,69	8	17,77	0.3555	
AMOXICILINA/CLAVULANICO-03	269	83,02	44	97,77	0.0067	

AMPICILINA-04	62	19,13	0	0	0.0002
CIPROFLOXACINO-06	0	0	8	17,77	0.0001
COTRIMOXAZOL-07	287	87,65	35	77,77	0.0545
FOSFOMICINA-08	152	46,91	26	57,77	0.2034
GENTAMICINA-09	179	55,24	35	77,77	0.0038
NITROFURANTOINA-12	53	16,35	8	17,77	0.8307
QUINOLONAS-13	260	80,24	26	57,77	0.0018
CLINDAMICINA 16-	0	0	8	17,77	0.0001
ERITROMICINA-17	17	5,24	0	0	0.2437
AZITROMICINA-18	8	2,46	0	0	0.6030
TETRACICLINA-19	8	2,46	0	0	0.6030
NINGUNO-21	8	2,46	0	0	0.6030
SENSIBILIDAD					
CODIFICACIÓN	GRUPO A1		GRUPO A2		P
	n=324	%	n=45		
AMIKACINA-01	314	96,91	44	97,77	1.00000
AMOXICILINA-02	287	87,65	0	0	0.0001
AMOXICILINA/CLAVULANICO-03	278	85,8	44	97,77	0.0283
AMPICILINA-04	53	16,35	0	0	0.0010
CARBAPENEM-05	17	5,24	0	0	0.2437
COTRIMOXAZOL-07	152	46,91	26	57,77	0.2034
FOSFOMICINA-08	278	85,8	44	97,77	0.0283
GENTAMICINA-09	233	71,91	35	77,77	0.4783

IMPENEM-10	8	2,46	0	0	0.6030
NITROFURANTOINA-12	278	85,8	44	97,77	0.0283
QUINOLONAS-13	197	60,8	44	97,77	0.0001
VANCOMICINA-14	26	8,02	0	0	0.0570
LINEZOLID-15	8	2,46	0	0	0.6030
RESISTENCIAS					
CODIFICACIÓN	GRUPO A1		GRUPO A3		P
	n=324	%	n=18		
AMOXICILINA-02	80	24,69	8	44,44	0.0919
AMOXICILINA/CLAVULANICO-03	269	83,02	17	94,44	0.3271
AMPICILINA-04	62	19,13	0	0	0.0526
COTRIMOXAZOL-07	287	87,65	8	44,44	0.0001
FOSFOMICINA-08	152	46,91	8	44,44	1.0000
GENTAMICINA-09	179	55,24	8	44,44	0.0038
NITROFURANTOINA-12	53	16,35	8	44,44	0.0066
QUINOLONAS-13	260	80,24	17	94,44	0.2149
ERITROMICINA-17	17	5,24	0	0	1.0000
AZITROMICINA-18	8	2,46	0	0	1.0000
TETRACICLINA-19	8	2,46	0	0	1.0000
NINGUNO-21	8	2,46	0	0	1.0000
SENSIBILIDAD					
CODIFICACIÓN	GRUPO A1		GRUPO A3		

	n=324	%	n=18		
AMIKACINA-01	314	96,91	17	94,44	0.4533
AMOXICILINA-02	287	87,65	0	0	0.0001
AMOXICILINA/CLAVULANICO-03	278	85,8	17	94,44	0.4860
AMPICILINA-04	53	16,35	0	0	0.0879
CARBAPENEM-05	17	5,24	0	0	1.0000
COTRIMOXAZOL-07	152	46,91	17	94,44	0.0001
FOSFOMICINA-08	278	85,8	17	94,44	0.4860
GENTAMICINA-09	233	71,91	8	44,44	0.0176
IMPENEM-10	8	2,46	0	0	1.0000
NITROFURANTOINA-12	278	85,8	17	94,44	0.0001
QUINOLONAS-13	197	60,8	17	94,44	0.0044
VANCOMICINA-14	26	8,02	0	0	0.3799
LINEZOLID-15	8	2,46	0	0	1.0000
RESISTENCIAS					
CODIFICACIÓN	GRUPO A1		GRUPO A4		
	n=324	%	n=63		
AMOXICILINA-02	80	24,69	26	41,26	0.0088
AMOXICILINA/CLAVULANICO-03	269	83,02	53	84,12	1.0000
AMPICILINA-04	62	19,13	8	12,69	0.2838
COTRIMOXAZOL-07	287	87,65	44	69,84	0.0003
FOSFOMICINA-08	152	46,91	35	55,55	0.2181

GENTAMICINA-09	179	55,24	8	12,69	0.0001
NITROFURANTOINA-12	53	16,35	17	26,98	0.0504
QUINOLONAS-13	260	80,24	35	55,55	0.0001
ERITROMICINA-17	17	5,24	8	12,69	0.0445
AZITROMICINA-18	8	2,46	0	0	0.3635
TETRACICLINA-19	8	2,46	0	0	0.3635
CEFALOTINA-20	0	0	8	12,69	0.0001
NINGUNO-21	8	2,46	0	0	0.3635
SENSIBILIDAD					
CODIFICACIÓN	GRUPO A1		GRUPO A4		P
	n=324	%	n=63		
AMIKACINA-01	314	96,91	62	98,41	1.00000
AMOXICILINA-02	287	87,65	0	0	0.0001
AMOXICILINA/CLAVULANICO-03	278	85,8	62	98,41	0.0026
AMPICILINA-04	53	16,35	8	12,69	0.5724
CARBAPENEM-05	17	5,24	0	0	0.0871
COTRIMOXAZOL-07	152	46,91	44	69,84	0.0009
FOSFOMICINA-08	278	85,8	53	84,12	0.0026
GENTAMICINA-09	233	71,91	44	69,84	0.7610
IMPENEM-10	8	2,46	0	0	0.3635
NITROFURANTOINA-12	278	85,8	62	98,41	0.0026
QUINOLONAS-13	197	60,8	35	55,55	0.4831

VANCOMICINA-14	26	8,02	0	0	0.0124
LINEZOLID-15	8	2,46	0	0	0.3635
RESISTENCIAS					
CODIFICACIÓN	GRUPO A1		GRUPO A5		P
	n=324	%	n=81		
AMOXICILINA-02	80	24,69	53	65,43	0.0001
AMOXICILINA/CLAVULANICO-03	269	83,02	80	98,76	0.0001
AMPICILINA-04	62	19,13	26	32,09	0.0156
COTRIMOXAZOL-07	287	87,65	26	32,09	0.0001
FOSFOMICINA-08	152	46,91	80	98,76	0.0001
GENTAMICINA-09	179	55,24	26	32,09	0.0003
NITROFURANTOINA-12	53	16,35	0	0	0.0001
QUINOLONAS-13	260	80,24	53	65,43	0.0106
ERITROMICINA-17	17	5,24	0	0	0.0300
AZITROMICINA-18	8	2,46	0	0	0.3663
TETRACICLINA-19	8	2,46	0	0	0.3663
NINGUNO-21	8	2,46	0	0	0.3663
SENSIBILIDAD					
CODIFICACIÓN	GRUPO A1		GRUPO A5		P
	n=324	%	n=81		
AMIKACINA-01	314	96,91	80	98,76	0.7010
AMOXICILINA-02	287	87,65	0	0	0.0001

AMOXICILINA/CLAVULANICO-03	278	85,8	80	98,76	0.0003
AMPICILINA-04	53	16,35	0	0	0.0001
CARBAPENEM-05	17	5,24	0	0	0.0303
COTRIMOXAZOL-07	152	46,91	53	65,43	0.0001
FOSFOMICINA-08	278	85,8	53	65,43	0.6984
GENTAMICINA-09	233	71,91	53	65,43	0.0430
IMPENEM-10	8	2,46	0	0	0.3663
NITROFURANTOINA-12	278	85,8	80	98,76	0.0003
QUINOLONAS-13	197	60,8	26	32,09	0.0052
VANCOMICINA-14	26	8,02	0	0	0.3799
LINEZOLID-15	8	2,46	0	0	0.3663
RESISTENCIAS					
CODIFICACIÓN	GRUPO A1		GRUPOA6		P
	n=324	%	n=864		
AMOXICILINA-02	80	24,69	862	99,76	0.0001
AMOXICILINA/CLAVULANICO-03	269	83,02	0	0	0.0001
AMPICILINA-04	62	19,13	0	0	0.0001
COTRIMOXAZOL-07	287	87,65	0	0	0.0001
FOSFOMICINA-08	152	46,91	0	0	0.0001
GENTAMICINA-09	179	55,24	0	0	0.0001
NITROFURANTOINA-12	53	16,35	0	0	0.0001

QUINOLONAS-13	260	80,24	0	0	0.0001
ERITROMICINA-17	17	5,24	0	0	0.0001
AZITROMICINA-18	8	2,46	0	0	0.0001
TETRACICLINA-19	8	2,46	0	0	0.0001
NINGUNO-21	8	2,46	862	99,76	0.0001
SENSIBILIDAD					
CODIFICACIÓN	GRUPO A1		GRUPO A6		P
	n=324	%	n=864		
AMIKACINA-01	314	96,91	0	0	0.0001
AMOXCILINA-02	287	87,65	0	0	0.0001
AMOXCILINA/CLAVULANICO-03	278	85,8	0	0	0.0001
AMPICILINA-04	53	16,35	0	0	0.0001
CARBAPENEM-05	17	5,24	0	0	0.0001
COTRIMOXAZOL-07	152	46,91	0	0	0.0001
FOSFOMICINA-08	278	85,8	0	0	0.0001
GENTAMICINA-09	233	71,91	0	0	0.0001
IMIPENEM-10	8	2,46	0	0	0.0001
NITROFURANTOINA-12	278	85,8	0	0	0.0001
QUINOLONAS-13	197	60,8	0	0	0.0001
VANCOMICINA-14	26	8,02	0	0	0.0001
LINEZOLID-15	8	2,46	0	0	0.0001

RESISTENCIAS					
---------------------	--	--	--	--	--

CODIFICACIÓN	GRUPO A2		GRUPO A3		P
	n=45		n=18		
AMOXICILINA-02	8	17,77	8	44,44	0.0516
AMOXICILINA/CLAVULANICO-03	44	97,77	17	94,44	0.4931
CIPROFLOXACINO-06	8	17,77	0	0	0.0922
COTRIMOXAZOL-07	35	77,77	8	44,44	0.0163
FOSFOMICINA-08	26	57,77	8	44,44	0.4072
GENTAMICINA-09	35	77,77	8	44,44	0.0163
NITROFURANTOINA-12	8	17,77	8	44,44	0.0516
QUINOLONAS-13	26	57,77	17	94,44	0.0059
CLINDAMICINA 16-	8	17,77	0	0	0.0922
SENSIBILIDAD					
CODIFICACIÓN	GRUPO A2		GRUPO A3		P
	n=45		n=18		
AMIKACINA-01	44	97,77	17	94,44	0.4931
AMOXICILINA/CLAVULANICO-03	44	97,77	17	94,44	0.4931
COTRIMOXAZOL-07	26	57,77	17	94,44	0.0059
FOSFOMICINA-08	44	97,77	17	94,44	0.4931
GENTAMICINA-09	35	77,77	8	44,44	0.0163
NITROFURANTOINA-12	44	97,77	17	94,44	0.4931
QUINOLONAS-13	44	97,77	17	94,44	0.4931
RESISTENCIAS					

CODIFICACIÓN	GRUPO A2		GRUPO A4		P
	n=45		n=63		
AMOXICILINA-02	8	17,77	26	41,26	0.0117
AMOXICILINA/CLAVULANICO-03	44	97,77	53	84,12	0.0241
AMPICILINA-04	0	0	8	12,69	0.0197
CIPROFLOXACINO-06	8	17,77	0	0	0.0006
COTRIMOXAZOL-07	35	77,77	44	69,84	0.3877
FOSFOMICINA-08	26	57,77	35	55,55	0.8462
GENTAMICINA-09	35	77,77	8	12,69	0.0001
NITROFURANTOINA-12	8	17,77	17	26,98	0.3555
QUINOLONAS-13	26	57,77	35	55,55	0.8462
CLINDAMICINA 16-	8	17,77	0	0	0.0006
ERITROMICINA-17	0	0	8	12,69	0.0197
CEFALOTINA-20	0	0	8	12,69	0.0197
SENSIBILIDAD					
CODIFICACIÓN	GRUPO A2		GRUPO A4		P
	n=45		n=63		
AMIKACINA-01	44	97,77	62	98,41	1.0000
AMOXICILINA/CLAVULANICO-03	44	97,77	62	98,41	1.0000
AMPICILINA-04	0	0	8	12,69	0.0197
COTRIMOXAZOL-07	26	57,77	44	69,84	
FOSFOMICINA-08	44	97,77	53	84,12	0.0241

GENTAMICINA-09	35	77,77	44	69,84	0.3877
NITROFURANTOINA-12	44	97,77	62	98,41	1.0000
QUINOLONAS-13	44	97,77	35	55,55	0.0001
RESISTENCIAS					
CODIFICACIÓN	GRUPO A2		GRUPO A5		P
	n=45		n=81		
AMOXICILINA-02	8	17,77	53	65,43	0.0001
AMOXICILINA/CLAVULANICO-03	44	97,77	80	98,76	1.0000
AMPICILINA-04	0	0	26	32,09	0.0001
CIPROFLOXACINO-06	8	17,77	0	0	0.0002
COTRIMOXAZOL-07	35	77,77	26	32,09	0.0001
FOSFOMICINA-08	26	57,77	80	98,76	0.0001
GENTAMICINA-09	35	77,77	26	32,09	0.0001
NITROFURANTOINA-12	8	17,77	0	0	0.0002
QUINOLONAS-13	26	57,77	53	65,43	0.0038
CLINDAMICINA 16-	8	17,77	0	0	0.0002
SENSIBILIDAD					
CODIFICACIÓN	GRUPO A2		GRUPO A5		P
	n=45		n=81		
AMIKACINA-01	44	97,77	80	98,76	1.0000
AMOXICILINA/CLAVULANICO-03	44	97,77	80	98,76	1.0000
COTRIMOXAZOL-07	26	57,77	53	65,43	0.0038

FOSFOMICINA-08	44	97,77	53	65,43	0.0001
GENTAMICINA-09	35	77,77	53	65,43	0.2220
NITROFURANTOINA-12	44	97,77	80	98,76	1.0000
QUINOLONAS-13	44	97,77	26	32,09	0.0001
RESISTENCIAS					
CODIFICACIÓN	GRUPO A2		GRUPOA6		P
	n=45		n=864		
AMOXICILINA-02	8	17,77	862	99,76	0.0001
AMOXICILINA/CLAVULANICO-03	44	97,77	0	0	0.0001
CIPROFLOXACINO-06	8	17,77	0	0	0.0001
COTRIMOXAZOL-07	35	77,77	0	0	0.0001
FOSFOMICINA-08	26	57,77	0	0	0.0001
GENTAMICINA-09	35	77,77	0	0	0.0001
NITROFURANTOINA-12	8	17,77	0	0	0.0001
QUINOLONAS-13	26	57,77	0	0	0.0001
CLINDAMICINA 16-	8	17,77	0	0	0.0001
NINGUNO-21	0	0	862	99,76	0.0001
SENSIBILIDAD					
CODIFICACIÓN	GRUPO A2		GRUPOA6		P
	n=45		n=864		
AMIKACINA-01	44	97,77	0	0	0.0001
AMOXICILINA/CLAVULANICO-03	44	97,77	0	0	0.0001

COTRIMOXAZOL-07	26	57,77	0	0	0.0001
FOSFOMICINA-08	44	97,77	0	0	0.0001
GENTAMICINA-09	35	77,77	0	0	0.0001
NITROFURANTOINA-12	44	97,77	0	0	0.0001
QUINOLONAS-13	44	97,77	0	0	0.0001

RESISTENCIAS					
CODIFICACIÓN	GRUPO A3		GRUPO A4		P
	n=18		n=63		
AMOXICILINA-02	8	44,44	26	41,26	1.0000
AMOXICILINA/CLAVULANICO-03	17	94,44	53	84,12	0.4407
AMPICILINA-04	0	0	8	12,69	0.0001
COTRIMOXAZOL-07	8	44,44	44	69,84	0.0566
FOSFOMICINA-08	8	44,44	35	55,55	0.4345
GENTAMICINA-09	8	44,44	8	12,69	0.0059
NITROFURANTOINA-12	8	44,44	17	26,98	2461
QUINOLONAS-13	17	94,44	35	55,55	0.0019
ERITROMICINA-17	0	0	8	12,69	0.1888
CEFALOTINA-20	0	0	8	12,69	0.1888
SENSIBILIDAD					
CODIFICACIÓN	GRUPO A3		GRUPO A4		P
	n=18		n=63		
AMIKACINA-01	17	94,44	62	98,41	0.3972

AMOXICILINA/CLAVULANICO-03	17	94,44	62	98,41	0.3972
AMPICILINA-04	0	0	8	12,69	0.0001
COTRIMOXAZOL-07	17	94,44	44	69,84	0.0015
FOSFOMICINA-08	17	94,44	53	84,12	0.4407
GENTAMICINA-09	8	44,44	44	69,84	0.0566
NITROFURANTOINA-12	17	94,44	62	98,41	0.3972
QUINOLONAS-13	17	94,44	35	55,55	0.0019
QUINOLONAS-13	17	94,44	35	55,55	0.0019
ERITROMICINA-17	0	0	8	12,69	0.1888
CEFALOTINA-20	0	0	8	12,69	0.1888
RESISTENCIAS					
CODIFICACIÓN	GRUPO A3		GRUPO A5		P
	n=18		n=81		
AMOXICILINA-02	8	44,44	53	65,43	0.1084
AMOXICILINA/CLAVULANICO-03	17	94,44	80	98,76	0.3321
AMPICILINA-04	0	0	26	32,09	0.0004
COTRIMOXAZOL-07	8	44,44	26	32,09	0.4114
FOSFOMICINA-08	8	44,44	80	98,76	0.0001
GENTAMICINA-09	8	44,44	26	32,09	0.4114
NITROFURANTOINA-12	8	44,44	0	0	0.0001
QUINOLONAS-13	17	94,44	53	65,43	0.0193

SENSIBILIDAD					
CODIFICACIÓN	GRUPO A3		GRUPO A5		P
	n=18		n=81		
AMIKACINA-01	17	94,44	80	98,76	0.3321
AMOXICILINA/CLAVULANICO-03	17	94,44	80	98,76	0.3321
COTRIMOXAZOL-07	17	94,44	53	65,43	0.0193
FOSFOMICINA-08	17	94,44	53	65,43	0.0193
GENTAMICINA-09	8	44,44	53	65,43	0.1084
NITROFURANTOINA-12	17	94,44	80	98,76	0.3321
QUINOLONAS-13	17	94,44	26	32,09	0.0001
RESISTENCIAS					
CODIFICACIÓN	GRUPO A3		GRUPO A6		P
	n=18		n=864		
AMOXICILINA-02	8	44,44	862	99,76	0.0001
AMOXICILINA/CLAVULANICO-03	17	94,44	0	0	0.0001
COTRIMOXAZOL-07	8	44,44	0	0	0.0001
FOSFOMICINA-08	8	44,44	0	0	0.0001
GENTAMICINA-09	8	44,44	0	0	0.0001
NITROFURANTOINA-12	8	44,44	0	0	0.0001
QUINOLONAS-13	17	94,44	0	0	0.0001
NINGUNO-21	0	0	862	99,76	0.0001
SENSIBILIDAD					

CODIFICACIÓN	GRUPO A3		GRUPO A6		P
	n=18		n=864		
AMIKACINA-01	17	94,44	0	0	0.0001
AMOXICILINA/CLAVULANICO-03	17	94,44	0	0	0.0001
COTRIMOXAZOL-07	17	94,44	0	0	0.0001
FOSFOMICINA-08	17	94,44	0	0	0.0001
GENTAMICINA-09	8	44,44	0	0	0.0001
NITROFURANTOINA-12	17	94,44	0	0	0.0001
QUINOLONAS-13	17	94,44	0	0	0.0001

RESISTENCIAS					
CODIFICACIÓN	GRUPO A4		GRUPO A5		P
	n=63		n=81		
AMOXICILINA-02	26	41,26	53	65,43	0.0001
AMOXICILINA/CLAVULANICO-03	53	84,12	80	98,76	0.0012
AMPICILINA-04	8	12,69	26	32,09	0.0095
COTRIMOXAZOL-07	44	69,84	26	32,09	0.0095
FOSFOMICINA-08	35	55,55	80	98,76	0.0001
GENTAMICINA-09	8	12,69	26	32,09	0.0095
NITROFURANTOINA-12	17	26,98	0	0	0.0001
QUINOLONAS-13	35	55,55	53	65,43	0.2268
ERITROMICINA-17	8	12,69	0	0	0.0011

CEFALOTINA-20	8	12,69	0	0	0.0011
SENSIBILIDAD					
CODIFICACIÓN	GRUPO A4		GRUPO A5		P
	n=63		n=81		
AMIKACINA-01	62	98,41	80	98,76	1.0000
AMOXICILINA/CLAVULANICO-03	62	98,41	80	98,76	1.0000
AMPICILINA-04	8	12,69	0	0	0.0011
COTRIMOXAZOL-07	44	69,84	53	65,43	0.7198
FOSFOMICINA-08	53	84,12	53	65,43	0.0206
GENTAMICINA-09	44	69,84	53	65,43	0.7198
NITROFURANTOINA-12	62	98,41	80	98,76	1.0000
QUINOLONAS-13	35	55,55	26	32,09	0.0064
RESISTENCIAS					
CODIFICACIÓN	GRUPO A4		GRUPO A6		P
	n=63		n=864		
AMOXICILINA-02	26	41,26	862	99,76	0.0001
AMOXICILINA/CLAVULANICO-03	53	84,12	0	0	0.0001
AMPICILINA-04	8	12,69	0	0	0.0001
COTRIMOXAZOL-07	44	69,84	0	0	0.0001
FOSFOMICINA-08	35	55,55	0	0	0.0001
GENTAMICINA-09	8	12,69	0	0	0.0001
NITROFURANTOINA-12	17	26,98	0	0	0.0001

QUINOLONAS-13	35	55,55	0	0	0.0001
ERITROMICINA-17	8	12,69	0	0	0.0001
CEFALOTINA-20	8	12,69	0	0	0.0001
NINGUNO-21	0	0	862	99,76	0.0001
SENSIBILIDAD					
CODIFICACIÓN	GRUPO A4		GRUPOA6		P
	n=63		n=864		
AMIKACINA-01	62	98,41	0	0	0.0001
AMOXICILINA/CLAVULANICO-03	62	98,41	0	0	0.0001
AMPICILINA-04	8	12,69	0	0	0.0001
COTRIMOXAZOL-07	44	69,84	0	0	0.0001
FOSFOMICINA-08	53	84,12	0	0	0.0001
GENTAMICINA-09	44	69,84	0	0	0.0001
NITROFURANTOINA-12	62	98,41	0	0	0.0001
QUINOLONAS-13	35	55,55	0	0	0.0001

RESISTENCIAS					
CODIFICACIÓN	GRUPO A5		GRUPOA6		P
	n=81		n=864		
AMOXICILINA-02	53	65,43	862	99,76	0.0001
AMOXICILINA/CLAVULANICO-03	80	98,76	0	0	0.0001
AMPICILINA-04	26	32,09	0	0	0.0001

COTRIMOXAZOL-07	26	32,09	0	0	0.0001
FOSFOMICINA-08	80	98,76	0	0	0.0001
GENTAMICINA-09	26	32,09	0	0	0.0001
QUINOLONAS-13	53	65,43	0	0	0.0001
NINGUNO-21	0	0	862	99,76	0.0001
SENSIBILIDAD					
CODIFICACIÓN	GRUPO A5		GRUPOA6		P
	n=81		n=864		
AMIKACINA-01	80	98,76	0	0	0.0001
AMOXICILINA/CLAVULANICO-03	80	98,76	0	0	0.0001
COTRIMOXAZOL-07	53	65,43	0	0	0.0001
FOSFOMICINA-08	53	65,43	0	0	0.0001
GENTAMICINA-09	53	65,43	0	0	0.0001
NITROFURANTOINA-12	80	98,76	0	0	0.0001
QUINOLONAS-13	26	32,09	0	0	0.0001

Tabla 44.Comparación de R y S entre los subgrupos del grupo A.

Respecto al total de resistencias a antibióticos, los pacientes que recibieron antibiótico a demanda junto con D-manosa más proantocianidinas más ácido ursólico presentaron mayor resistencia a amoxicilina/clavulánico, ciprofloxacino y gentamicina (97%, 17% y 77% respectivamente) que el grupo que recibió sólo antibiótico a demanda (83%, 1% y 55%) y el grupo de profilaxis antibiótica continua sola (84%, 0% y 12%); mayor resistencia a cotrimoxazol y gentamicina (77% y 77%) que el grupo de antibiótico a demanda más profilaxis antibiótica continua (44% y 44%) y mayor resistencia a ciprofloxacino, cotrimoxazol y gentamicina (17%, 77% y 77%) que el grupo de la vacuna (0%, 32% y 32%).

Los pacientes que recibieron antibiótico a demanda presentaron mayores tasas de resistencia a quinolonas en general (80%) que el grupo de antibiótico a demanda junto

con D-manosa más proantocianidinas más ácido ursólico (57%), mayores tasas de resistencia a cotrimoxazol y a gentamicina (87% y 55% respectivamente) que el grupo de antibiótico a demanda más profilaxis antibiótica continua (44% y 44%); mayor resistencia a gentamicina y quinolonas (55% y 80%) que el grupo de profilaxis antibiótica continua (12% y 55%) y mayor resistencia a cotrimoxazol, gentamicina, nitrofurantoina y quinolonas (87%, 55%, 16% y 80%) que el grupo con vacuna (32%, 32%, 0% y 65%).

En el grupo de antibiótico a demanda más profilaxis antibiótica continua hubo más resistencias a nitrofurantoina (44%) que el grupo que recibió sólo antibiótico a demanda (16%), mayores resistencias a quinolonas (94%) que en el grupo de antibiótico a demanda junto con D-manosa más proantocianidinas más ácido ursólico (57%), más resistencia a gentamicina y quinolonas (44% y 94% respectivamente) que el grupo de profilaxis antibiótica continua (12% y 55%) y mas resistencia a nitrofurantoina y quinolonas (44% y 94%) que en el grupo de la vacuna (0% y 65%).

Aquellos trasplantados renales que recibieron sólo profilaxis antibiótica continua presentaron mayor resistencia a amoxicilina (41%) que el grupo de antibiótico a demanda (24%) y el grupo de antibiótico a demanda junto con D-manosa más proantocianidinas más ácido ursólico (17%); y mayor resistencia a nitrofurantoina (26%) que el grupo de la vacuna (0%)

En el grupo de la vacuna se registraron mayores tasas de resistencia a fosfomicina (98%) que el grupo de antibiótico a demanda (46%) y que el grupo de antibiótico a demanda más profilaxis antibiótica continua (0%); mayor resistencia a amoxicilina (65%) que el grupo de antibiótico a demanda junto con D-manosa más proantocianidinas más ácido ursólico (57%) y mayor resistencia a amoxicilina/clavulánico y fosfomicina (98% y 98%) que el grupo de profilaxis antibiótica continua (84% y 55%).

10.Causas de trasplante.

La tabla 45 muestra las causas del trasplante en los grupos A y B:

CAUSAS DE LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA	CODIFICACIÓN	GRUPOS				p
		GRUPO A		GRUPO B		
		N=1395	%	N=450	%	
Nefroangioesclerosis	11.1.	522	37,41	53	11.77	0.0001
Nefropatía diabética	11.2.	306	21,93	28	6.22	0.0001
Poliquistosis hepatorenal	11.3.	135	9,67	81	18	0.0001

No filiado	11.4.	207	14,83	127	28.22	0.0001
Glomerulonefritis mesangial IgA (Enf de Berger)	11.5.	126	9,03	0	0	0.0001
Glomerulonefritis membranosa	11.6.	45	3,22	27	6	0.0447
Glomerulonefritis segmentaria y focal primaria	11.7.1	18	1,29	0	0	0.0106
Glomerulonefritis segmentaria y focal secundaria	11.7.2	27	1,93	35	7.77	0.0001
Glomerulonefritis mesangiocapilar / membranoproliferativa	11.8.	18	1,29	9	2	0.2655
Mesangial IgM	11.9.	18	1,29	9	2	0.2655
Glomerulonefritis crónica no filiada	11.11.	54	3,87	0	0	0.0001
Nefropatía túbulointersticial secundaria a pielonefritis/reflujo	11.12.1.	108	77,41	81	18	0.0001
Nefropatía tubulointersticial secundaria a fármacos	11.12.2.	9	0,64	0	0	0.1242
Amiloidosis	11.13.	9	0,64	0	0	0.1242

Gammapatía monoclonal significativo renal	11.14.	9	0,64	0	0	0.1242
Enf. Alport	11.15.	9	0,64	0	0	0.1242
HTA maligna	11.16.	18	1,29	0	0	0.0106
Artritis reumatoide	11.17.	9	0,64	0	0	0.1242
Nefropatía crónica del injerto	11.18.	9	0,64	0	0	0.1242
Atrofia renal	11.19.	0	0	0	0	1.0000
Nefropatía lúpica	11.20.	18	1,29	0	0	0.0106
Nefrocalcinosis	11.21.	9	0,64	0	0	0.1242
Glomerulonefritis rápidamente progresiva (Enf Wegener)	11.22.1.	9	0,64	0	0	0.1242
Glomerulonefritis rápidamente progresiva (Poliangeítis microscópica)	11.22.2.	9	0,64	0	0	0.1242

Tabla 45. Distribución de las causas de la insuficiencia renal crónica en GA y GB.

La causa más frecuente de enfermedad renal terminal (ERT) en los pacientes con ITU fue la nefropatía túbulointersticial secundaria a pielonefritis o reflujo vesicoureteral (77%) y en los pacientes sin ITU la causa no filiada (28%). Es llamativo que algunos diagnósticos se solapan, es decir, hay más de un diagnóstico de ERT en algunos pacientes. De manera que en los pacientes con ITU además de la nefropatía tubulointersticial comentada previamente, se detectó un 37,4% de nefroangioesclerosis y un 21,9% de nefropatía diabética.

La tabla 46 muestra la distribución de las causas de la insuficiencia renal crónica en los subgrupos del grupo A.

CAUSA DEL TRASPLANTE	CODIFICACIÓN	GRUPOS						
		GRUPO A1	GRUPO A2	GRUPO A3	GRUPO A4	GRUPO A5	GRUPO A6	Total
		n=324	N=45	n=18	n=63	n=81	n=864	
Nefroangioesclerosis	11.1.	125	8	8	26	26	320	513
Nefropatía diabética	11.2.	44	8	0	0	0	250	302
Poliquistosis hepatorenal	11.3.	44	26	8	8	0	62	148
No filiado	11.4.	80	0	0	8	55	79	222
Glomerulonefritis mesangial IgA (Enf de Berger)	11.5.	26	0	0	0	0	86	112
Glomerulonefritis membranosa	11.6.	0	0	0	0	0	34	34
Mesangial IgM	11.9.	0	0	0	8	0	7	15
Glomerulonefritis crónica no filiada	11.11.	35	0	0	8	0	0	43

Nefropatía túbulointersticial secundaria a pielonefritis/reflujo	11.12.1.	36	0	0	8	0	51	95
Nefropatía tubulointersticial secundaria a fármacos	11.12.2.	0	8	8	0	0	8	24
Nefropatía lúpica	11.20.	8	0	0	0	0	8	16

Tabla 46. Distribución de las causas de la insuficiencia renal crónica en los subgrupos del grupo A.

En la tabla 47 se comparan las causas de insuficiencia renal crónica entre subgrupos del grupo A.

CAUSAS DE IRC	CODIFICACIÓN	GRUPO A1		GRUPO A2		
		n=324	%	N=45	%	p
Nefroangioesclerosis	11.1.	125	38,58	8	17,77	0.0074
Nefropatía diabética	11.2.	44	13,58	8	17,77	0.4915
Poliquistosis hepatorenal	11.3.	44	13,58	26	57,77	0.0001
No filiado	11.4.	80	24,69	0	0	0.0001
Glomerulonefritis mesangial IgA (Enf de Berger)	11.5.	26	8,02	0	0	0.0570

Glomerulonefritis crónica no filiada	11.11.	35	10,8	0	0	0.0131
Nefropatía túbulointersticial secundaria a pielonefritis/reflujo	11.12.1.	36	11,11	0	0	0.0132
Nefropatía tubulointersticial secundaria a fármacos	11.12.2.	0	0	8	17,77	0.0001
Nefropatía lúpica	11.20.	8	2,46	0	0	0.6030
CAUSAS DE IRC	CODIFICACIÓN	GRUPOS				
		GRUPO A1		GRUPO A3		
		n=324	%	n=18	%	P
Nefroangioesclerosis	11.1.	125	38,58	8	44,44	0.6272
Nefropatía diabética	11.2.	44	13,58	0	0	0.1445
Poliquistosis hepatorenal	11.3.	44	13,58	8	44,44	0.0022
No filiado	11.4.	80	24,69	0	0	0.0096
Glomerulonefritis mesangial IgA (Enf de Berger)	11.5.	26	8,02	0	0	0.3799
Glomerulonefritis crónica no filiada	11.11.	35	10,8	0	0	0.2352
Nefropatía túbulointersticial secundaria a pielonefritis/reflujo	11.12.1.	36	11,11	0	0	0.2358

Nefropatía tubulointersticial secundaria a fármacos	11.12.2.	0	0	8	44,44	0.0001
Nefropatía lúpica	11.20.	8	2,46	0	0	1.0000
CAUSAS DE IRC	CODIFICACIÓN	GRUPOS				
		GRUPO A1		GRUPO A4		
		n=324	%	n=63	%	P
Nefroangioesclerosis	11.1.	125	38,58	26	41,26	0.7779
Nefropatía diabética	11.2.	44	13,58	0	0	0.0004
Poliquistosis hepatorrenal	11.3.	44	13,58	8	12,69	1.0000
No filiado	11.4.	80	24,69	8	12,69	0.0476
Glomerulonefritis mesangial IgA (Enf de Berger)	11.5.	26	8,02	0	0	0.0124
Mesangial IgM	11.9.	0	0	8	12,69	0.0001
Glomerulonefritis crónica no filiado	11.11.	35	10,8	8	12,69	0.6624
Nefropatía túbulointersticial secundaria a pielonefritis/reflujo	11.12.1.	36	11,11	8	12,69	0.6687
Nefropatía lúpica	11.20.	8	2,46	0	0	0.3635
CAUSAS DE IRC	CODIFICACIÓN	GRUPOS				
		GRUPO A1		GRUPO A5		
		n=324	%	n=81	%	P

Nefroangioesclerosis	11.1.	125	38,58	26	32,09	0.3060
Nefropatía diabética	11.2.	44	13,58	0	0	0.0001
Poliquistosis hepatorenal	11.3.	44	13,58	0	0	0.0001
No filiado	11.4.	80	24,69	55	67,9	0.0001
Glomerulonefritis mesangial IgA (Enf de Berger)	11.5.	26	8,02	0	0	0.0041
Glomerulonefritis crónica no filiada	11.11.	35	10,8	0	0	0.0005
Nefropatía túbulointersticial secundaria a pielonefritis/reflujo	11.12.1.	36	11,11	0	0	0.0003
Nefropatía lúpica	11.20.	8	2,46	0	0	0.3663
CAUSAS DE IRC	CODIFICACIÓN	GRUPOS				
		GRUPO A1		GRUPO A6		
		n=324	%	n=864	%	P
Nefroangioesclerosis	11.1.	125	38,58	320	37,03	0.6379
Nefropatía diabética	11.2.	44	13,58	250	28,93	0.0001
Poliquistosis hepatorenal	11.3.	44	13,58	62	7,17	0.0009
No filiado	11.4.	80	24,69	79	9,14	0.0001
Glomerulonefritis mesangial IgA (Enf de Berger)	11.5.	26	8,02	86	9,95	0.3724

Glomerulonefritis membranosa	11.6.	0	0	34	3,93	0.0001
Mesangial IgM	11.9.	0	0	7	0,81	0.1997
Glomerulonefritis crónica no filiada	11.11.	35	10,8	0	0	0.0001
Nefropatía túbulointersticial secundaria a pielonefritis/reflujo	11.12.1.	36	11,11	51	5,9	0.0037
Nefropatía tubulointersticial secundaria a fármacos	11.12.2.	0	0	8	0,92	0.1163
Nefropatía lúpica	11.20.	8	2,46	8	0,92	0.0492

CAUSAS DE IRC	CODIFICACIÓN	GRUPOS		GRUPO A3	P	
		GRUPO A2				
		N=45	%	n=18	%	
Nefroangioesclerosis	11.1.	8	17,77	8	44,44	0.0516
Nefropatía diabética	11.2.	8	17,77	0	0	0.0922
Poliquistosis hepatorrenal	11.3.	26	57,77	8	44,44	0.4072
Nefropatía tubulointersticial secundaria a fármacos	11.12.2.	8	17,77	8	44,44	0.0516
CAUSAS DE IRC	CODIFICACIÓN	GRUPOS		GRUPO A4	P	
		GRUPO A2				

		N=45	%	n=63	%	P
Nefroangiosclerosis	11.1.	8	17,77	26	41,26	0.0117
Nefropatía diabética	11.2.	8	17,77	0	0	0.0006
Poliquistosis hepatorenal	11.3.	26	57,77	8	12,69	0.0001
No filiado	11.4.	0	0	8	12,69	0.0197
Mesangial IgM	11.9.	0	0	8	12,69	0.0197
Glomerulonefritis crónica no filiado	11.11.	0	0	8	12,69	0.0197
Nefropatía túbulointersticial secundaria a pielonefritis/reflujo	11.12.1.	0	0	8	12,69	0.0197
Nefropatía tubulointersticial secundaria a fármacos	11.12.2.	8	17,77	0	0	0.0006
CAUSAS DE IRC	CODIFICACIÓN	GRUPOS				
		GRUPO A2		GRUPO A5		
		N=45	%	n=81	%	P
Nefroangiosclerosis	11.1.	8	17,77	26	32,09	0.0966
Nefropatía diabética	11.2.	8	17,77	0	0	0.0002
Poliquistosis hepatorenal	11.3.	26	57,77	0	0	0.0001
No filiado	11.4.	0	0	55	67,9	0.0001

Nefropatía tubulointersticial secundaria a fármacos	11.12.2.	8	17,77	0	0	0.0002
CAUSAS DE IRC	CODIFICACIÓN	GRUPOS				
		GRUPO A2		GRUPO A6		
		N=45	%	n=864	%	P
Nefroangiosclerosis	11.1.	8	17,77	320	37,03	0.0101
Nefropatía diabética	11.2.	8	17,77	250	28,93	0.1270
Poliquistosis hepatorenal	11.3.	26	57,77	62	7,17	0.0001
No filiado	11.4.	0	0	79	9,14	0.0269
Glomerulonefritis mesangial IgA (Enf de Berger)	11.5.	0	0	86	9,95	0.0169
Glomerulonefritis membranosa	11.6.	0	0	34	3,93	0.4064
Mesangial IgM	11.9.	0	0	7	0,81	1.0000
Nefropatía túbulointersticial secundaria a pielonefritis/reflujo	11.12.1.	0	0	51	5,9	0.1706
Nefropatía tubulointersticial secundaria a fármacos	11.12.2.	8	17,77	8	0,92	0.0001
Nefropatía lúpica	11.20.	0	0	8	0,92	1.0000

CAUSAS DE IRC	CODIFICACIÓN	GRUPOS				
----------------------	---------------------	---------------	--	--	--	--

		GRUPO A3		GRUPO A4		
		n=18	%	n=63	%	P
Nefroangioesclerosis	11.1.	8	44,44	26	41,26	1.0000
Poliquistosis hepatorenal	11.3.	8	44,44	8	12,69	0.0059
No filiado	11.4.	0	0	8	12,69	0.1888
Mesangial IgM	11.9.	0	0	8	12,69	0.1888
Glomerulonefritis crónica no filiada	11.11.	0	0	8	12,69	0.1888
Nefropatía túbulointersticial secundaria a pielonefritis/reflujo	11.12.1.	0	0	8	12,69	0.1888
Nefropatía tubulointersticial secundaria a fármacos	11.12.2.	8	44,44	0	0	0.0001
CAUSAS DE IRC	CODIFICACIÓN	GRUPOS				
		GRUPO A3		GRUPO A5		
		n=18	%	n=81	%	P
Nefroangioesclerosis	11.1.	8	44,44	26	32,09	0.4114
Poliquistosis hepatorenal	11.3.	8	44,44	0	0	0.0001
No filiado	11.4.	0	0	55	67,9	0.0001
Nefropatía tubulointersticial secundaria a fármacos	11.12.2.	8	44,44	0	0	0.0001

CAUSAS DE IRC	CODIFICACIÓN	GRUPOS				
		GRUPO A3		GRUPO A6		P
		n=18	%	n=864	%	
Nefroangioesclerosis	11.1.	8	44,44	320	37,03	0.6233
Nefropatía diabética	11.2.	0	0	250	28,93	
Poliquistosis hepatorenal	11.3.	8	44,44	62	7,17	0.0001
No filiado	11.4.	0	0	79	9,14	0.3949
Glomerulonefritis mesangial IgA (Enf de Berger)	11.5.	0	0	86	9,95	0.2440
Glomerulonefritis membranosa	11.6.	0	0	34	3,93	1.0000
Mesangial IgM	11.9.	0	0	7	0,81	1.0000
Nefropatía túbulointersticial secundaria a pielonefritis/reflujo	11.12.1.	0	0	51	5,9	0.6181
Nefropatía tubulointersticial secundaria a fármacos	11.12.2.	8	44,44	8	0,92	0.0001
Nefropatía lúpica	11.20.	0	0	8	0,92	1.0000

CAUSAS DE IRC	CODIFICACIÓN	GRUPOS				
		GRUPO A4		GRUPO A5		P
		n=63	%	n=81	%	

Nefroangiosclerosis	11.1.	26	41,26	26	32,09	0.2957
Poliquistosis hepatorenal	11.3.	8	12,69	0	0	0.0010
No filiado	11.4.	8	12,69	55	67,9	0.0001
Mesangial IgM	11.9.	8	12,69	0	0	0.0010
Glomerulonefritis crónica no filiada	11.11.	8	12,69	0	0	0.0010
Nefropatía túbulointersticial secundaria a pielonefritis/reflujo	11.12.1.	8	12,69	0	0	0.0010
CAUSAS DE IRC	CODIFICACIÓN	GRUPOS				
		GRUPO A4		GRUPO A6		P
		n=63	%	n=864	%	
Nefroangiosclerosis	11.1.	26	41,26	320	37,03	0.5029
Nefropatía diabética	11.2.	0	0	250	28,93	
Poliquistosis hepatorenal	11.3.	8	12,69	62	7,17	0.1323
No filiado	11.4.	8	12,69	79	9,14	0.3675
Glomerulonefritis mesangial IgA (Enf de Berger)	11.5.	0	0	86	9,95	0.0028
Glomerulonefritis membranosa	11.6.	0	0	34	3,93	0.1615
Mesangial IgM	11.9.	8	12,69	7	0,81	0.0001

Glomerulonefritis crónica no filiada	11.11.	8	12,69	0	0	0.0001
Nefropatía túbulointersticial secundaria a pielonefritis/reflujo	11.12.1.	8	12,69	51	5,9	0.0536
Nefropatía tubulointersticial secundaria a fármacos	11.12.2.	0	0	8	0,92	1.0000
Nefropatía lúpica	11.20.	0	0	8	0,92	1.0000

CAUSAS DE IRC	CODIFICACIÓN	GRUPOS		GRUPO A6	P	
		GRUPO A5				
		n=81	%	n=864	%	
Nefroangioesclerosis	11.1.	26	32,09	320	37,03	0.4010
Nefropatía diabética	11.2.	0	0	250	28,93	0.0001
Poliquistosis hepatorenal	11.3.	0	0	62	7,17	0.0075
No filiado	11.4.	55	67,9	79	9,14	0.0001
Glomerulonefritis mesangial IgA (Enf de Berger)	11.5.	0	0	86	9,95	0.0004
Glomerulonefritis membranosa	11.6.	0	0	34	3,93	0.1079
Mesangial IgM	11.9.	0	0	7	0,81	1.0000

Nefropatía tubulointersticial secundaria a pielonefritis/reflujo	11.12.1.	0	0	51	5,9	0.0175
Nefropatía tubulointersticial secundaria a fármacos	11.12.2.	0	0	8	0,92	1.0000
Nefropatía lúpica	11.20.	0	0	8	0,92	1.0000

Tabla 47. Comparación de las causas de la insuficiencia renal crónica entre subgrupos del grupo A.

En los subgrupos de manejo de la ITU, la nefroangioesclerosis fue la causa más frecuente en los pacientes con antibiótico a demanda, el grupo de profilaxis antibiótica continua y el de otras estrategias de manejo de las ITU diferentes a los grupos especificados. En el grupo de antibiótico a demanda junto con profilaxis antibiótica continua se incluyeron tan solo 18 pacientes y se observó un 44,4% de nefroangioesclerosis y un 44,4% de nefropatía tubulointersticial secundaria a fármacos. Le siguió la poliquistosis hepatorrenal, que fue la causa más frecuente de ERT en el grupo de profilaxis con D-manosa más proantocianidinas más ácido ursólico asociado a antibiótico a demanda (57,8%) y se detectó en un 44,4% en el grupo de antibiótico a demanda junto con profilaxis antibiótica continua. La etiología no filiada fue la más frecuente en el grupo de pacientes tratados con vacuna polibacteriana (67,9%) y supuso el 24,7% de los pacientes tratados con antibiótico a demanda. A destacar que en algunos pacientes se encontraron concomitantes varias etiologías.

La tabla 48 muestra la distribución de las causas de la insuficiencia renal crónica en los subgrupos del grupo B.

CAUSA DEL TRASPLANTE	CODIFICACIÓN	B1	B2	B3	Total
		n=224	n=18	n=207	
Nefroangioesclerosis	11.1.	44	0	9	53
Nefropatía diabética	11.2.	15	10	3	28
Poliquistosis hepatorrenal	11.3.	43	0	38	81
No filiado	11.4.	59	1	67	127

Glomerulonefritis membranosa	11.6.	18	0	9	27
Glomerulonefritis segmentaria y focal secundaria	11.7.2	6	8	21	35
Glomerulonefritis mesangiocapilar / membranoproliferativa	11.8.	6	0	3	9
Mesangial IgM	11.9.	6	0	3	9
Nefropatía túbulointersticial secundaria a pielonefritis/reflujo	11.12.1.	27	0	54	81

Tabla 48. Distribución de las causas de la insuficiencia renal crónica en los subgrupos del grupo B.

11. Inmunosupresores.

La tabla 49 muestra la distribución de los inmunosupresores empleados en grupos A y B.

INMUNOSUPRESORES	CODIFICACIÓN	GRUPOS		Total
		GRUPO A	GRUPO B	
		N=1395	N=450	
Tacrolimus (Advagraf®)	4.5.1.	1299	423	1722
Micofenolato mofetilo (Cellcept®)	4.5.2.	803	0	803
Micofenolato de sodio (Myfortic®)	4.5.3.	392	351	743
Prednisona	4.5.4.	1271	0	1271
Ciclosporina (Sandimmun®)	4.5.5.	9	18	27

Sirolimus (≈ rapamicina) o everolimus (Certican®)	4.5.6.	9	0	9
Azatioprina (Imurel®)	4.5.7.	18	0	

Tabla 49. Distribución de los inmunosupresores empleados en grupos A y B.

La tabla 50 muestra la comparación de los inmunosupresores en grupos A y B.

INMUNOSUPRESORES	CODIFICACIÓN	GRUPOS				p
		GRUPO A		GRUPO B		
		N=1395	%	N=450	%	
Tacrolimus (Advagraf®)	4.5.1.	1299	93,11	423	94	0.5871
Micofenolato mofetilo (Cellcept®)	4.5.2.	803	57,56	0	0	0.0001
Micofenolato de sodio (Myfortic®)	4.5.3.	392	28,10	351	78	0.0001
Prednisona	4.5.4.	1271	91,11	0	0	0.0001
Ciclosporina (Sandimmun®)	4.5.5.	9	0,64	18	4	0.0001
Sirolimus (≈ rapamicina) o everolimus (Certican®)	4.5.6.	9	0,64	0	0	0.0001
Azatioprina (Imurel®)	4.5.7.	18	1,29	0	0	0.0001

Tabla 50. Comparación de los inmunosupresores en grupos A y B.

El grupo de pacientes que no presentaron ITU no recibieron prednisona ni micofenolato mofetil. La utilización de micofenolato de sodio y de ciclosporina fue mayor en el grupo de pacientes sin ITU frente a los pacientes con ITU.

La tabla 51 muestra la distribución de inmunosupresores que reciben los pacientes de los subgrupos del grupo A.

INMUNOSUPRESORES	CODIFICACIÓN	GRUPOS						
		GRUPO A1	GRUPO A2	GRUPO A3	GRUPO A4	GRUPO A5	GRUPO A6	Total
		n=324	n=45	n=18	n=63	n=81	n=864	
Tacrolimus (Advagraf®)	4.5.1.	269	44	18	53	80	835	1299
Micofenolato mofetilo (Cellcept®)	4.5.2.	107	8	0	44	53	591	803
Micofenolato de sodio (Myfortic®)	4.5.3.	107	26	8	0	26	225	392
Prednisona	4.5.4.	287	26	8	44	53	853	1271

Tabla 51. Distribución de inmunosupresores que reciben los pacientes de los subgrupos del grupo A.

En la tabla 52 se comparan los inmunosupresores que reciben los pacientes de los subgrupos del grupo A.

INMUNOSUPRESORES	CODIFICACIÓN					
		GRUPO A1		GRUPO A2		
		n=324	%	n=45	%	p
Tacrolimus (Advagraf®)	4.5.1.	269	83,02	44	97,77	0.0067
Micofenolato mofetilo (Cellcept®)	4.5.2.	107	33,02	8	17,77	0.0401
Micofenolato de sodio (Myfortic®)	4.5.3.	107	33,02	26	57,77	0.0016
Prednisona	4.5.4.	287	88,58	26	57,77	0.0001
INMUNOSUPRESORES	CODIFICACIÓN					
		GRUPO A1		GRUPO A3		
		n=324	%	n=18	%	p
Tacrolimus (Advagraf®)	4.5.1.	269	83,02	18	100	0.0903
Micofenolato mofetilo (Cellcept®)	4.5.2.	107	33,02	0	0	0.0012
Micofenolato de sodio (Myfortic®)	4.5.3.	107	33,02	8	44,44	0.3171
Prednisona	4.5.4.	287	88,58	8	44,44	0.0001
INMUNOSUPRESORES	CODIFICACIÓN					
		GRUPO A1		GRUPO A4		
		n=324	%	n=63	%	p

Tacrolimus (Advagraf®)	4.5.1.	269	83,02	53	84,12	1.0000
Micofenolato mofetilo (Cellcept®)	4.5.2.	107	33,02	44	69,84	0.0001
Micofenolato de sodio (Myfortic®)	4.5.3.	107	33,02	0	0	0.0001
Prednisona	4.5.4.	287	88,58	44	69,84	0.0003
INMUNOSUPRESORES	CODIFICACIÓN					
		GRUPO A1		GRUPO A5		
		n=324	%	n=81	%	p
Tacrolimus (Advagraf®)	4.5.1.	269	83,02	80	98,76	0.0001
Micofenolato mofetilo (Cellcept®)	4.5.2.	107	33,02	53	65,43	0.0001
Micofenolato de sodio (Myfortic®)	4.5.3.	107	33,02	26	32,09	1.0000
Prednisona	4.5.4.	287	88,58	53	65,43	0.0001
INMUNOSUPRESORES	CODIFICACIÓN					
		GRUPO A1		GRUPO A6		
		n=324	%	n=864	%	p
Tacrolimus (Advagraf®)	4.5.1.	269	83,02	835	96,64	0.0001
Micofenolato mofetilo (Cellcept®)	4.5.2.	107	33,02	591	68,4	0.0001
Micofenolato de sodio (Myfortic®)	4.5.3.	107	33,02	225	26,04	0.0201
Prednisona	4.5.4.	287	88,58	853	98,72	0.0001

INMUNOSUPRESORES	CODIFICACIÓN					
		GRUPO A2		GRUPO A3		
		n=45	%	n=18	%	p
Tacrolimus (Advagraf®)	4.5.1.	44	97,77	18	100	1.0000
Micofenolato mofetilo (Cellcept®)	4.5.2.	8	17,77	0	0	0.0922
Micofenolato de sodio (Myfortic®)	4.5.3.	26	57,77	8	44,44	0.4072
Prednisona	4.5.4.	26	57,77	8	44,44	0.4072
INMUNOSUPRESORES	CODIFICACIÓN					
		GRUPO A2		GRUPO A4		
		n=45	%	n=63	%	p
Tacrolimus (Advagraf®)	4.5.1.	44	97,77	53	84,12	0.0241
Micofenolato mofetilo (Cellcept®)	4.5.2.	8	17,77	44	69,84	0.0001
Micofenolato de sodio (Myfortic®)	4.5.3.	26	57,77	0	0	0.0001
Prednisona	4.5.4.	26	57,77	44	69,84	0.2238
INMUNOSUPRESORES	CODIFICACIÓN					
		GRUPO A2		GRUPO A5		
		n=45	%	n=81	%	p
Tacrolimus (Advagraf®)	4.5.1.	44	97,77	80	98,76	0.0001

Micofenolato mofetilo (Cellcept®)	4.5.2.	8	17,77	53	65,43	0.0001
Micofenolato de sodio (Myfortic®)	4.5.3.	26	57,77	26	32,09	0.0079
Prednisona	4.5.4.	26	57,77	53	65,43	0.4443
INMUNOSUPRESORES	CODIFICACIÓN					
		GRUPO A2		GRUPO A6		
		n=45	%	n=864	%	p
Tacrolimus (Advagraf®)	4.5.1.	44	97,77	835	96,64	1.0000
Micofenolato mofetilo (Cellcept®)	4.5.2.	8	17,77	591	68,4	0.0001
Micofenolato de sodio (Myfortic®)	4.5.3.	26	57,77	225	26,04	0.0001
Prednisona	4.5.4.	26	57,77	853	98,72	0.0001

INMUNOSUPRESORES	CODIFICACIÓN					
		GRUPO A3		GRUPO A4		
		n=18	%	n=63	%	p
Tacrolimus (Advagraf®)	4.5.1.	18	100	53	84,12	0.1067
Micofenolato mofetilo (Cellcept®)	4.5.2.	0	0	44	69,84	0.0001
Micofenolato de sodio (Myfortic®)	4.5.3.	8	44,44	0	0	0.0001
Prednisona	4.5.4.	8	44,44	44	69,84	0.0566

INMUNOSUPRESORES	CODIFICACIÓN					
		GRUPO A3		GRUPO A5		
		n=18	%	n=81	%	p
Tacrolimus (Advagraf®)	4.5.1.	18	100	80	98,76	1.0000
Micofenolato mofetilo (Cellcept®)	4.5.2.	0	0	53	65,43	0.0001
Micofenolato de sodio (Myfortic®)	4.5.3.	8	44,44	26	32,09	0.4114
Prednisona	4.5.4.	8	44,44	53	65,43	0.1139
INMUNOSUPRESORES	CODIFICACIÓN					
		GRUPO A3		GRUPO A6		
		n=18	%	n=864	%	p
Tacrolimus (Advagraf®)	4.5.1.	18	100	835	96,64	1.0000
Micofenolato mofetilo (Cellcept®)	4.5.2.	0	0	591	68,4	0.0001
Micofenolato de sodio (Myfortic®)	4.5.3.	8	44,44	225	26,04	0.1024
Prednisona	4.5.4.	8	44,44	853	98,72	0.0001

INMUNOSUPRESORES	CODIFICACIÓN					
		GRUPO A4		GRUPO A5		
		n=63	%	n=81	%	p
Tacrolimus (Advagraf®)	4.5.1.	53	84,12	80	98,76	0.0012

Micofenolato mofetilo (Cellcept®)	4.5.2.	44	69,84	53	65,43	0.5962
Micofenolato de sodio (Myfortic®)	4.5.3.	0	0	26	32,09	0.0001
Prednisona	4.5.4.	44	69,84	53	65,43	0.5962
INMUNOSUPRESORES	CODIFICACIÓN					
		GRUPO A4		GRUPO A6		
		n=63	%	n=864	%	p
Tacrolimus (Advagraf®)	4.5.1.	53	84,12	835	96,64	0.0001
Micofenolato mofetilo (Cellcept®)	4.5.2.	44	69,84	591	68,4	0.8888
Micofenolato de sodio (Myfortic®)	4.5.3.	0	0	225	26,04	0.0001
Prednisona	4.5.4.	44	69,84	853	98,72	0.0001

INMUNOSUPRESORES	CODIFICACIÓN					
		GRUPO A5		GRUPO A6		
		n=81	%	n=864	%	p
Tacrolimus (Advagraf®)	4.5.1.	80	98,76	835	96,64	0.5059
Micofenolato mofetilo (Cellcept®)	4.5.2.	53	65,43	591	68,4	0.6183
Micofenolato de sodio (Myfortic®)	4.5.3.	26	32,09	225	26,04	0.2385
Prednisona	4.5.4.	53	65,43	853	98,72	0.0001

Tabla 52. Comparación de los inmunosupresores que reciben los pacientes de los subgrupos del grupo A.

En todos los subgrupos de pacientes con ITU se utilizó ampliamente tacrolimus (superior al 80% en todos los casos) y prednisona. La prednisona se utilizó en menor proporción en el grupo de antibiótico a demanda junto con profilaxis antibiótica continua (44,4%), teniendo en cuenta que este grupo tiene 18 pacientes. En el grupo de profilaxis antibiótica continua sólo se utilizó el micofenolato de tipo mofetilo (69,84%) y en el grupo de antibiótico a demanda junto con profilaxis antibiótica continua solo el sódico (44,4%).

La tabla 53 muestra la distribución de los inmunosupresores utilizados en los pacientes de los subgrupos del grupo B.

INMUNOSUPRESORES	CODIFICACIÓN	GRUPOS				
		B1	B2	B3		
		n=224	n=18	n=207		
Tacrolimus (Advagraf®)	4.5.1.	216	18	189	423	
Micofenolato de sodio (Myfortic®)	4.5.3.	189	18	144	351	

Tabla 53. Distribución de los inmunosupresores utilizados en los pacientes de los subgrupos del grupo B.

La tabla 54 muestra la comparación de lo inmunosupresores entre los subgrupos del grupo B.

INMUNOSUPRESORES	CODIFICACIÓN	GRUPOS				
		B1	B2			
		n=224	%	n=18	%	P
Tacrolimus (Advagraf®)	4.5.1.	216	96,42	18	100	1.00000
Micofenolato de sodio (Myfortic®)	4.5.3.	189	84,37	18	100	1.00000

INMUNOSUPRESORES	CODIFICACIÓN	GRUPOS				
		B1	B3			
		n=224	%	n=207	%	P

Tacrolimus (Advagraf®)	4.5.1.	216	96,42	189	91,3	0.0273
Micofenolato de sodio (Myfortic®)	4.5.3.	189	84,37	144	69,56	0.0003

INMUNOSUPRESORES	CODIFICACIÓN	B2		B3		P
		n=18	%	n=207	%	
Tacrolimus (Advagraf®)	4.5.1.	18	100	189	91,3	0.3727
Micofenolato de sodio (Myfortic®)	4.5.3.	18	100	144	69,56	0.0043

Tabla 54. Comparación de lo inmunosupresores entre los subgrupos del grupo B.

En GB3 hubo menor utilización del micofenolato sódico (69,56%) frente a GB2 (100%) (p=0.0043) y a GB1 (84,37%) (p=0.0003).

En GB1 fue superior (96,42%) el uso de tacrolimus respecto a GB3 (91,3%) (p=0.0273).

12. Diagnósticos secundarios

La tabla 55 muestra la distribución de diagnósticos secundarios en los grupos A y B.

DIAGNÓSTICOS SECUNDARIOS	CODIFICACIÓN	GRUPOS		Total
		GRUPO A N=1395	GRUPO B N=450	
Cardio-Circulatorio	2.4.			
HTA	2.4.1.	976	324	1300
Cardiopatía isquémica	2.4.2.	59	0	59
Alteraciones del ritmo cardiaco	2.4.3.	9	0	9
Diabetes mellitus	2.5.	202	63	265
Digestivo: gastritis, ulcus.	2.6.	595	126	721
Trastorno metabólico	2.6.	496	243	739
Dislipemia	2.6.1.	870	27	897
Hipotiroidismo	2.6.2.	97	0	97
Trastorno neurológico central	2.7.1.	97	27	122
Trastorno neurológico periférico	2.7.2.	0	27	27
Radiculopatías	2.7.3.	9	9	18
HBP	2.8.1.	35	27	62
Cáncer de próstata	2.8.2.	8	0	8
Depresión	2.9.2.	26	0	26
Trastorno respiratorio	2.11.	17	27	44
Algias de etiología traumatológica	2.13.1.	36	171	207
Trastorno ORL	2.14.	16	0	16

VIH	2.15.	0	9	9
VHB	2.16.	16	9	25
VHC	2.17.	9	9	18
Otras enfermedades	2.18.	307	72	379
Hiperuricemia	2.19.	9	0	9
ANTECEDENTES QUIRÚRGICOS	CODIFICACIÓN	GRUPOS		
		GRUPO A	GRUPO B	Total
		N=1395	N=450	
Abdominal	3.1.	274	189	463
Pelviano	3.3.	114	36	150
Prostatectomía radical	3.5.	26	0	26
Fistula perianal	3.7.	27	0	27
Quiste pilonidal	3.9.	9	0	9
Cirugía del sistema respiratorio	3.12.	28	0	28
Otras intervenciones quirúrgicas	3.13.	257	54	311
TÓXICOS	CODIFICACIÓN	GRUPOS		
		GRUPO A	GRUPO B	
		N=1395	N=450	General
Ninguno	5.1.	123	81	204
No consta	5.2.	300	72	372
Activo	5.4.	87	27	114
Exfumador	5.5.	266	135	401

Tabla 55. Distribución de diagnósticos secundarios en los grupos A y B.

La tabla 56 muestra la comparación de los diagnósticos secundarios entre los grupos A y B.

DIAGNÓSTICOS SECUNDARIOS	CODIFICACIÓN	GRUPOS				p
		GRUPO A		GRUPO B		
		N=1395	%	N=450	%	
Cardio-Circulatorio	2.4.					
HTA	2.4.1.	976	69.96	324	72	0.4400
Cardiopatía isquémica	2.4.2.	59	4.22	0	0	0.0001
Alteraciones del ritmo cardiaco	2.4.3.	9	0,64	0	0	0.0001
Diabetes mellitus	2.5.	202	14.48	63	14	0.8772
Digestivo: gastritis, ulcus.	2.6.	595	42.65	126	28	0.0001
Trastorno metabólico	2.6.	496	35.55	243	54	0.0001
Dislipemia	2.6.1.	170	12.18	243	54	0.0001
Hipotiroidismo	2.6.2.	18	1,28	0	0	0.0001
Neurológico central	2.7.1.	95	6.81	27	6	0.5871
Neurologico periferico	2.7.2.	0	0	27	6	0.0001
Radiculopatias	2.7.3.	9	0,64	9	2	0.0224
HBP	2.8.1.	35	2.5	27	6	0.0014
Cáncer de próstata	2.8.2.	8	0.57	0	0	0.2114
Depresión	2.9.2.	26	1.86	0	0	0.0009
Trastorno respiratorio	2.11.	17	1.21	27	6	0.0001

Algias de etiología traumatológica	2.13.1.	36	2,58	171	38	0.0001
Trastornos ORL	2.14.	16	1.14	0	0	0.0172
VIH	2.15.	0	0	9	2	0.0001
VHB	2.16.	16	1,14	9	2	0.2380
VHC	2.17.	9	0,64	9	2	0.0224
Otras enfermedades	2.18.	307	22.00	72	16	0.0059
Hiperuricemia	2.19.	9	0,64	0	0	0.0001
ANTECEDENTES QUIRÚRGICOS	CODIFICACIÓN	GRUPOS				
		GRUPO A		GRUPO B		
		N=1395	%	N=450	%	p
Abdominal	3.1.	274	19.64	189	42	0.0001
Pelviano	3.3.	114	8.17	36	8	1.0000
Prostatectomía radical	3.5.	26	1,86	0	0	0.0009
Radioterapia próstata	3.6.	0	0	0	0	1.00000
Fistula perianal	3.7.	27	1,93	0	0	0.0001
Quiste pilonidal	3.9.	9	0,64	0	0	0.0001
Cirugía del sistema respiratorio	3.12.	87	6.23	0	0	0.0001
Otras intervenciones quirúrgicas	3.13.	257	18.42	54	12	0.0014
TRATAMIENTOS	CODIFICACIÓN	GRUPOS				
		GRUPO A		GRUPO B		
		N=1395	%	N=450	%	P

Analgésicos	4.5.					
Primer nivel	4.6.	18	1,29	18	4	0.0012
Segundo nivel	4.7.	18	1,29	18	4	0.0012
AAS	4.42	144	10,32	207	46	0.0001
TÓXICOS	CODIFICACIÓN	GRUPOS				
		GRUPO A		GRUPO B		
		N=1395	%	N=450	%	P
Ninguno	5.1.	123	8,81	81	18	0.0001
No consta	5.2.	300	21,50	72	16	0.0123
Activo	5.4.	87	6,23	27	6	0.9107
Exfumador	5.5.	266	19,06	135	30	0.0001

Tabla 56. Comparación de los diagnósticos secundarios entre los grupos A y B.

En el grupo sin ITU fue más frecuente la condición de exfumador (30% frente al 19%), el tratamiento con ácido acetil salicílico (46% frente a 10,3%), la cirugía abdominal previa (42% frente a 19,4%), la dislipemia (54% frente a 12,2%), las algias traumatológicas, los trastornos metabólicos no especificados, el trastorno neurológico periférico y la hipertrofia benigna de próstata (6% frente a 2,5%).

En el grupo con ITU fueron más frecuentes la cardiopatía isquémica (4,2% frente a 0%), las alteraciones del ritmo, la gastritis, “otras enfermedades” y “otros antecedentes quirúrgicos”.

La tabla 57 muestra la distribución de diagnósticos secundarios en los subgrupos del grupo A.

DIAGNÓSTICOS SECUNDARIOS	CODIFICACIÓN	GRUPOS						Total
		GRUPO A1	GRUPO A2	GRUPO A3	GRUPO A4	GRUPO A5	GRUPO A6	
		n=324	n=45	n=18	n=63	n=81	n=864	

HTA	2.4.1.	260	8	8	44	80	576	976
Cardiopatía isquémica	2.4.2.	8	0	0	0	0	51	59
Diabetes mellitus	2.5.	0	17	17	26	53	89	202
Digestivo: gastritis, ulcus.	2.6.	98	8	8	53	53	375	595
Trastorno metabólico	2.6.	98	8	8	17	26	339	496
Dislipemia	2.6.1.	170	0	0	0	0	0	170
Hipotiroidism o	2.6.2.	89	0	0	8	0	0	97
Neurologico central	2.7.1.	70	17	0	8	0	0	95
HBP	2.8.1.	35	0	0	0	0	0	35
Cáncer próstata	2.8.2.	8	0	0	0	0	0	8
Depresión	2.9.2.	0	0	0	0	26	0	26
Trastorno respiratorio	2.11.	17	0	0	0	0	0	17
Trastorno ORL	2.14.	8	0	0	0	0	8	16
VHB	2.16.	8	0	0	8	0	0	16
Otras enfermedades	2.18.	152	26	6	44	53	26	307
ANTECEDENTES QUIRÚRGICOS	CODIFICACIÓN	GRUPOS						
		GRUPO A1	GRUPO A2	GRUPO A3	GRUPO A4	GRUPO A5	GRUPOA6	Total

Abdominal	3.1.	152	35	17	17	0	53	274
Pelviano	3.3.	89	0	0	8	0	17	114
Prostatectomía radical	3.5.	26	0	0	0	0	0	26
Cirugía del sistema respiratorio	3.12.	62	0	0	17	0	8	87
Otras intervenciones quirúrgicas	3.13.	98	0	0	44	53	62	257
TÓXICOS	CODIFICACIÓN	GRUPOS						0
		GRUPO A1	GRUPO A2	GRUPO A3	GRUPO A4	GRUPO A5	GRUPO A6	0
Ninguno	5.1.	8	0	0	0	0	115	123
No consta	5.2.	89	17	8	26	53	107	300
Activo	5.4.	8	0	0	0	0	79	87
Exfumador	5.5.	71	0	0	8	26	161	266

Tabla 57. Distribución de diagnósticos secundarios en los subgrupos del grupo A.

La tabla 58 muestra la comparación de la distribución de los diagnósticos secundarios entre los subgrupos del grupo A.

DIAGNÓSTICOS SECUNDARIOS	CODIFICACIÓN	GRUPOS				
		GRUPO A1		GRUPO A2		
		n=324	%	n=45	%	p
Cardio-Circulatorio	2.4.					
HTA	2.4.1.	260	80,24	8	17,77	0.0001
Cardiopatía isquémica	2.4.2.	8	2,46	0	0	0.6030
Diabetes mellitus	2.5.	0	0	17	37,77	0.0001
Digestivo: gastritis, ulcus.	2.6.	98	30,24	8	17,77	0.1124
Trastorno metabólico	2.6.	98	30,24	8	17,77	0.1124
Dislipemia	2.6.1.	170	52,46	0	0	0.0001
Hipotiroidismo	2.6.2.	89	27,46	0	0	0.0001
Trastorno neurológico central	2.7.1.	70	21,6	17	37,77	0.0236
HBP	2.8.1.	35	10,8	0	0	0.0131
Cáncer de próstata	2.8.2.	8	2,46	0	0	0.0131
Trastorno respiratorio	2.11.	17	5,24	0	0	0.6030
Trastorno ORL	2.14.	8	2,46	0	0	0.6030
VHB	2.16.	8	2,46	0	0	0.6030
Otras enfermedades	2.18.	152	46,91	26	57,77	0.6030
ANTECEDENTES QUIRÚRGICOS	CODIFICACIÓN	GRUPOS				

		GRUPO A1		GRUPO A2		P
Abdominal	3.1.	152	46,91	35	77,77	0.0001
Pelviano	3.3.	89	27,46	0	0	0.0001
Prostatectomía radical	3.5.	26	8,02	0	0	0.0001
Cirugía del sistema respiratorio	3.12.	62	19,13	0	0	0.0570
Otras intervenciones quirúrgicas	3.13.	98	30,24	0	0	0.0002
TÓXICOS	CODIFICACIÓN	GRUPOS				
		GRUPO A1		GRUPO A2		P
Ninguno	5.1.	8	2,46	0	0	0.6030
No consta	5.2.	89	27,46	17	37,77	0.6030
Activo	5.4.	8	2,46	0	0	0.6030
Exfumador	5.5.	71	21,91	0	0	0.6030
DIAGNÓSTICOS SECUNDARIOS	CODIFICACIÓN	GRUPOS				
		GRUPO A1		GRUPO A3		
		n=324	%	n=18	%	p
HTA	2.4.1.	260	80,24	8	44,44	0.0013
Cardiopatía isquémica	2.4.2.	8	2,46	0	0	1.0000
Diabetes mellitus	2.5.	0	0	17	94,44	0.0001
Digestivo: gastritis, ulcus.	2.6.	98	30,24	8	44,444	0.2030
Trastorno metabólico	2.6.	98	30,24	8	44,44	0.2030
Dislipemia	2.6.1.	170	52,46	0	0	0.0001

Hipotiroidismo	2.6.2.	89	27,46	0	0	0.0051
Trastorno urológico central	2.7.1.	70	21,6	0	0	0.0303
HBP	2.8.1.	35	10,8	0	0	0.2352
Cáncer de próstata	2.8.2.	8	2,46	0	0	1.0000
Trastorno respiratorio	2.11.	17	5,24	0	0	1.0000
Trastorno ORL	2.14.	8	2,46	0	0	1.0000
VHB	2.16.	8	2,46	0	0	1.0000
Otras enfermedades	2.18.	152	46,91	6	33,33	0.3340
ANTECEDENTES QUIRÚRGICOS	CODIFICACIÓN	GRUPOS				
		GRUPO A1		GRUPO A3		P
Abdominal	3.1.	152	46,91	17	94,44	0.0001
Pelviano	3.3.	89	27,46	0	0	0.0051
Prostatectomía radical	3.5.	26	8,02	0	0	0.3799
Cirugía del sistema respiratorio	3.12.	62	19,13	0	0	0.0526
Otras intervenciones quirúrgicas	3.13.	98	30,24	0	0	0.0026
TÓXICOS	CODIFICACIÓN	GRUPOS				
		GRUPO A1		GRUPO A3		P
Ninguno	5.1.	8	2,46	0	0	1.0000
No consta	5.2.	89	27,46	8	44,44	0.1757
Activo	5.4.	8	2,46	0	0	1.0000
Exfumador	5.5.	71	21,91	0	0	0.0303

DIAGNÓSTICOS SECUNDARIOS	CODIFICACIÓN	GRUPOS				
		GRUPO A1		GRUPO A4		
		n=324	%	n=63	%	p
HTA	2.4.1.	260	80,24	44	69,84	0.0920
Cardiopatía isquémica	2.4.2.	8	2,46	0	0	0.3635
Diabetes mellitus	2.5.	0	0	26	41,26	0.0001
Digestivo: gastritis, ulcus.	2.6.	98	30,24	53	84,12	0.0001
Trastorno metabólico	2.6.	98	30,24	17	26,98	0.6538
Dislipemia	2.6.1.	170	52,46	0	0	0.0001
Hipotiroidismo	2.6.2.	89	27,46	8	12,69	0.0163
Neurologico central	2.7.1.	70	21,6	8	12,69	0.1235
HBP	2.8.1.	35	10,8	0	0	0.0028
Cáncer de próstata	2.8.2.	8	2,46	0	0	0.3635
Trastorno respiratorio	2.11.	17	5,24	0	0	0.0873
Trastorno ORL	2.14.	8	2,46	0	0	0.3635
VHB	2.16.	8	2,46	8	12,69	0.0014
Otras enfermedades	2.18.	152	46,91	44	69,84	0.0009
ANTECEDENTES QUIRÚRGICOS	CODIFICACIÓN	GRUPOS				
		GRUPO A1		GRUPO A4		P
Abdominal	3.1.	152	46,91	17	26,98	0.0035
Pelviano	3.3.	89	27,46	8	12,69	0.0163

Prostatectomía radical	3.5.	26	8,02	0	0	0.0124
Cirugía del sistema respiratorio	3.12.	62	19,13	17	26,98	0.1724
Otras intervenciones quirúrgicas	3.13.	98	30,24	44	69,84	0.0001
TÓXICOS	CODIFICACIÓN	GRUPOS				
		GRUPO A1		GRUPO A4		P
Ninguno	5.1.	8	2,46	0	0	0.3635
No consta	5.2.	89	27,46	26	41,26	0.4113
Activo	5.4.	8	2,46	0	0	0.3635
Exfumador	5.5.	71	21,91	8	12,69	0.1235
DIAGNÓSTICOS SECUNDARIOS	CODIFICACIÓN	GRUPOS				
		GRUPO A1		GRUPO A5		
		n=324	%	n=81	%	p
HTA	2.4.1.	260	80,24	80	98,76	0.0001
Cardiopatía isquémica	2.4.2.	8	2,46	0	0	0.3663
Diabetes mellitus	2.5.	0	0	53	65,43	0.0001
Digestivo: gastritis, ulcus.	2.6.	98	30,24	53	65,43	0.0001
Trastorno metabólico	2.6.	98	30,24	26	32,09	0.7879
Dislipemia	2.6.1.	170	52,46	0	0	0.0001
Hipotiroidismo	2.6.2.	89	27,46	0	0	0.0001
Trastorno neurológico central	2.7.1.	70	21,6	0	0	0.0001
HBP	2.8.1.	35	10,8	0	0	0.0005

Cáncer de próstata	2.8.2.	8	2,46	0	0	0.3663
Depresión	2.9.2.	0	0	26	32,09	0.0001
Trastorno respiratorio	2.11.	17	5,24	0	0	0.0300
Trastorno ORL	2.14.	8	2,46	0	0	0.3663
VHB	2.16.	8	2,46	0	0	0.3663
Otras enfermedades	2.18.	152	46,91	53	65,43	0.0029
ANTECEDENTES QUIRÚRGICOS	CODIFICACIÓN	GRUPOS				
		GRUPO A1		GRUPO A5		P
Abdominal	3.1.	152	46,91	0	0	0.0001
Pelviano	3.3.	89	27,46	0	0	0.0001
Prostatectomía radical	3.5.	26	8,02	0	0	0.0041
Cirugía del sistema respiratorio	3.12.	62	19,13	0	0	0.0001
Otras intervenciones quirúrgicas	3.13.	98	30,24	53	65,43	0.0001
TÓXICOS	CODIFICACIÓN	GRUPOS				
		GRUPO A1		GRUPO A5		
Ninguno	5.1.	8	2,46	0	0	0.3663
No consta	5.2.	89	27,46	53	65,43	0.0001
Activo	5.4.	8	2,46	0	0	0.3663
Exfumador	5.5.	71	21,91	26	32,09	0.0596
DIAGNÓSTICOS SECUNDARIOS	CODIFICACIÓN	GRUPOS				

		GRUPO A1		GRUPO A6		
		n=324	%	n=864	%	p
HTA	2.4.1.	260	80,24	576	66,66	0.0001
Cardiopatía isquémica	2.4.2.	8	2,46	51	5,9	0.0157
Diabetes mellitus	2.5.	0	0	89	10,3	0.0001
Digestivo: gastritis, ulcus.	2.6.	98	30,24	375	43,4	0.0001
Trastorno metabólico	2.6.	98	30,24	339	39,23	0.0045
Dislipemia	2.6.1.	170	52,46	0	0	0.0001
Hipotiroidismo	2.6.2.	89	27,46	0	0	0.0001
Trastorno neurológico central	2.7.1.	70	21,6	0	0	0.0001
HBP	2.8.1.	35	10,8	0	0	0.0001
Cáncer de próstata	2.8.2.	8	2,46	0	0	0.0001
Trastorno respiratorio	2.11.	17	5,24	0	0	0.0001
Trastorno ORL	2.14.	8	2,46	8	0,92	0.0492
VHB	2.16.	8	2,46	0	0	0.0001
Otras enfermedades	2.18.	152	46,91	26	3	0.0001
ANTECEDENTES QUIRÚRGICOS	CODIFICACIÓN	GRUPOS				
		GRUPO A1		GRUPO A6		p
Abdominal	3.1.	152	46,91	53	6,13	0.0001
Pelviano	3.3.	89	27,46	17	1,96	0.0001
Prostatectomía radical	3.5.	26	8,02	0	0	0.0001

Cirugía del sistema respiratorio	3.12.	62	19,13	8	0,92	0.0001
Otras intervenciones quirúrgicas	3.13.	98	30,24	62	7,17	0.0001
TÓXICOS	CODIFICACIÓN	GRUPOS				
		GRUPO A1		GRUPO A6		P
Ninguno	5.1.	8	2,46	115	13,31	0.0001
No consta	5.2.	89	27,46	107	12,38	0.0001
Activo	5.4.	8	2,46	79	9,14	0.0001
Exfumador	5.5.	71	21,91	161	18,63	0.2179

DIAGNÓSTICOS SECUNDARIOS	CODIFICACIÓN					
		GRUPO A2		GRUPO A3		
		n=45	%	n=18	%	p
HTA	2.4.1.	8	17,77	8	44,44	0.0516
Diabetes mellitus	2.5.	17	37,77	17	94,44	0.0001
Digestivo: gastritis, ulcus.	2.6.	8	17,77	8	44,444	0.0516
Trastorno metabólico	2.6.	8	17,77	8	44,44	0.0516
Trastorno neurológico central	2.7.1.	17	37,77	0	0	0.0001
Otras enfermedades	2.18.	26	57,77	6	33,33	0.0994
ANTECEDENTES QUIRÚRGICOS	CODIFICACIÓN					

		GRUPO A2		GRUPO A3		p
Abdominal	3.1.	35	77,77	17	94,44	0.1554
TÓXICOS	CODIFICACIÓN					
		GRUPO A2		GRUPO A3		
No consta	5.2.	17	37,77	8	44,44	0.7766
DIAGNÓSTICOS SECUNDARIOS	CODIFICACIÓN					
		GRUPO A2		GRUPO A4		
		n=45	%	n=63	%	p
HTA	2.4.1.	8	17,77	44	69,84	0.0001
Diabetes mellitus	2.5.	17	37,77	26	41,26	0.8423
Digestivo: gastritis, ulcus.	2.6.	8	17,77	53	84,12	0.0001
Trastorno metabólico	2.6.	8	17,77	17	26,98	0.3555
Hipotiroidismo	2.6.2.	0	0	8	12,69	0.0197
Trastorno neurológico central	2.7.1.	17	37,77	8	12,69	0.0048
VHB	2.16.	0	0	8	12,69	0.0197
Otras enfermedades	2.18.	26	57,77	44	69,84	0.2238
ANTECEDENTES QUIRÚRGICOS	CODIFICACIÓN					
		GRUPO A2		GRUPO A4		p
Abdominal	3.1.	35	77,77	17	26,98	
Pelviano	3.3.	0	0	8	12,69	0.0197

Cirugía del sistema respiratorio	3.12.	0	0	17	26,98	0.0001
Otras intervenciones quirúrgicas	3.13.	0	0	44	69,84	0.0001
TÓXICOS	CODIFICACIÓN					
		GRUPO A2		GRUPO A4		
No consta	5.2.	17	37,77	26	41,26	0.8423
Exfumador	5.5.	0	0	8	12,69	0.0197
DIAGNÓSTICOS SECUNDARIOS	CODIFICACIÓN					
		GRUPO A2		GRUPO A5		
		n=45	%	n=81	%	p
HTA	2.4.1.	8	17,77	80	98,76	0.0001
Diabetes mellitus	2.5.	17	37,77	53	65,43	0.0047
Digestivo: gastritis, ulcus.	2.6.	8	17,77	53	65,43	0.0001
Trastorno metabólico	2.6.	8	17,77	26	32,09	0.0966
Trastorno neurológico central	2.7.1.	17	37,77	0	0	0.0001
Depresión	2.9.2.	0	0	26	32,09	0.0001
Otras enfermedades	2.18.	26	57,77	53	65,43	0.4443
ANTECEDENTES QUIRÚRGICOS	CODIFICACIÓN					
		GRUPO A2		GRUPO A5		p
Abdominal	3.1.	35	77,77	0	0	0.0001

Otras intervenciones quirúrgicas	3.13.	0	0	53	65,43	0.0001
TÓXICOS	CODIFICACIÓN					
		GRUPO A2		GRUPO A5		p
No consta	5.2.	17	37,77	53	65,43	0.0047
Exfumador	5.5.	0	0	26	32,09	0.0001
DIAGNÓSTICOS SECUNDARIOS	CODIFICACIÓN					
		GRUPO A2		GRUPO A6		
		n=45	%	n=864	%	p
HTA	2.4.1.	8	17,77	576	66,66	0.0001
Cardiopatía isquémica	2.4.2.	0	0	51	5,9	0.1706
Diabetes mellitus	2.5.	17	37,77	89	10,3	0.0001
Digestivo: gastritis, ulcus.	2.6.	8	17,77	375	43,4	0.0005
Trastorno metabólico	2.6.	8	17,77	339	39,23	0.0041
Trastorno neurológico central	2.7.1.	17	37,77	0	0	0.0001
Trastorno ORL	2.14.	0	0	8	0,92	1.0000
Otras enfermedades	2.18.	26	57,77	26	3	0.0001
ANTECEDENTES QUIRÚRGICOS	CODIFICACIÓN					
		GRUPO A2		GRUPO A6		p
Abdominal	3.1.	35	77,77	53	6,13	0.0001
Pelviano	3.3.	0	0	17	1,96	1.0000

Cirugía del sistema respiratorio	3.12.	0	0	8	0,92	1.0000
Otras intervenciones quirúrgicas	3.13.	0	0	62	7,17	0.0664
TÓXICOS	CODIFICACIÓN					
		GRUPO A2		GRUPO A6		P
Ninguno	5.1.	0	0	115	13,31	0.0042
No consta	5.2.	17	37,77	107	12,38	0.0001
Activo	5.4.	0	0	79	9,14	0.0002
Exfumador	5.5.	0	0	161	18,63	0.0002

DIAGNÓSTICOS SECUNDARIOS	CODIFICACIÓN					
		GRUPO A3		GRUPO A4		
		n=18	%	n=63	%	p
HTA	2.4.1.	8	44,44	44	69,84	0.0566
Diabetes mellitus	2.5.	17	94,44	26	41,26	0.0001
Digestivo: gastritis, ulcus.	2.6.	8	44,444	53	84,12	0.0014
Trastorno metabólico	2.6.	8	44,44	17	26,98	0.2461
Trastorno neurológico central	2.7.1.	0	0	8	12,69	0.1888
VHB	2.16.	0	0	8	12,69	0.1888
Otras enfermedades	2.18.	6	33,33	44	69,84	0.0067
ANTECEDENTES QUIRÚRGICOS	CODIFICACIÓN					

		GRUPO A3		GRUPO A4		P
Abdominal	3.1.	17	94,44	17	26,98	0.0001
Pelviano	3.3.	0	0	8	12,69	0.1888
Cirugía del sistema respiratorio	3.12.	0	0	17	26,98	0.0096
Otras intervenciones quirúrgicas	3.13.	0	0	44	69,84	0.0001
TÓXICOS	CODIFICACIÓN					
		GRUPO A3		GRUPO A4		P
No consta	5.2.	8	44,44	26	41,26	1.0000
Exfumador	5.5.	0	0	8	12,69	0.1888
DIAGNÓSTICOS SECUNDARIOS	CODIFICACIÓN					
		GRUPO A3		GRUPO A5		P
		n=18	%	n=81	%	p
HTA	2.4.1.	8	44,44	80	98,76	0.0001
Diabetes mellitus	2.5.	17	94,44	53	65,43	0.0195
Digestivo: gastritis, ulcus.	2.6.	8	44,44	53	65,43	0.1139
Trastorno metabólico	2.6.	8	44,44	26	32,09	0.4114
Depresión	2.9.2.	0	0	26	32,09	0.0028
Otras enfermedades	2.18.	6	33,33	53	65,43	0.0168
ANTECEDENTES QUIRÚRGICOS	CODIFICACIÓN					
		GRUPO A3		GRUPO A5		P

Abdominal	3.1.	17	94,44	0	0	0.0001
Otras intervenciones quirúrgicas	3.13.	0	0	53	65,43	0.0001
TÓXICOS	CODIFICACIÓN					
		GRUPO A3		GRUPO A5		p
No consta	5.2.	8	44,44	53	65,43	0.1139
Exfumador	5.5.	0	0	26	32,09	0.0028
DIAGNÓSTICOS SECUNDARIOS	CODIFICACIÓN					
		GRUPO A3		GRUPO A6		
		n=18	%	n=864	%	p
HTA	2.4.1.	8	44,44	576	66,66	0.0744
Cardiopatía isquémica	2.4.2.	0	0	51	5,9	0.6181
Diabetes mellitus	2.5.	17	94,44	89	10,3	0.0001
Digestivo: gastritis, ulcus.	2.6.	8	44,444	375	43,4	1.0000
Trastorno metabólico	2.6.	8	44,44	339	39,23	0.6362
Trastorno ORL	2.14.	0	0	8	0,92	1.0000
Otras enfermedades	2.18.	6	33,33	26	3	0.0001
ANTECEDENTES QUIRÚRGICOS	CODIFICACIÓN					
		GRUPO A3		GRUPO A6		p
Abdominal	3.1.	17	94,44	53	6,13	0.0001
Pelviano	3.3.	0	0	17	1,96	1.0000

Cirugía del sistema respiratorio	3.12.	0	0	8	0,92	1
Otras intervenciones quirúrgicas	3.13.	0	0	62	7,17	0.6307
TÓXICOS	CODIFICACIÓN					
		GRUPO A3		GRUPO A6		P
Ninguno	5.1.	0	0	115	13,31	0.1518
No consta	5.2.	8	44,44	107	12,38	0.0009
Activo	5.4.	0	0	79	9,14	0.3949
Exfumador	5.5.	0	0	161	18,63	0.0569

DIAGNÓSTICOS SECUNDARIOS	CODIFICACIÓN					
		GRUPO A4		GRUPO A5		
		n=63	%	n=81	%	p
HTA	2.4.1.	44	69,84	80	98,76	0.0001
Diabetes mellitus	2.5.	26	41,26	53	65,43	0.0044
Digestivo: gastritis, ulcus.	2.6.	53	84,12	53	65,43	0.0134
Trastorno metabólico	2.6.	17	26,98	26	32,09	0.5833
Hipotiroidismo	2.6.2.	8	12,69	0	0	0.0010
Trastorno neurológico central	2.7.1.	8	12,69	0	0	0.0010
Depresión	2.9.2.	0	0	26	32,09	0.0001
VHB	2.16.	8	12,69	0	0	0.0010
Otras enfermedades	2.18.	44	69,84	53	65,43	

ANTECEDENTES QUIRÚRGICOS	CODIFICACIÓN					
		GRUPO A4		GRUPO A5		P
Abdominal	3.1.	17	26,98	0	0	0.0001
Pelviano	3.3.	8	12,69	0	0	0.0010
Cirugía del sistema respiratorio	3.12.	17	26,98	0	0	0.0001
Otras intervenciones quirúrgicas	3.13.	44	69,84	53	65,43	0.5962
TÓXICOS	CODIFICACIÓN					
		GRUPO A4		GRUPO A5		P
No consta	5.2.	26	41,26	53	65,43	0.0044
Exfumador	5.5.	8	12,69	26	32,09	0.0095
DIAGNÓSTICOS SECUNDARIOS	CODIFICACIÓN					
		GRUPO A4		GRUPO A6		
		n=63	%	n=864	%	p
HTA	2.4.1.	44	69,84	576	66,66	0.6785
Cardiopatía isquémica	2.4.2.	0	0	51	5,9	0.0427
Diabetes mellitus	2.5.	26	41,26	89	10,3	0.0001
Digestivo: gastritis, ulcus.	2.6.	53	84,12	375	43,4	0.0001
Trastorno metabólico	2.6.	17	26,98	339	39,23	0.0603
Hipotiroidismo	2.6.2.	8	12,69	0	0	0.0001

Trastorno neurológico central	2.7.1.	8	12,69	0	0	0.0001
Trastorno ORL	2.14.	0	0	8	0,92	1.0000
VHB	2.16.	8	12,69	0	0	0.0001
Otras enfermedades	2.18.	44	69,84	26	3	0.0001
ANTECEDENTES QUIRÚRGICOS	CODIFICACIÓN					
		GRUPO A4		GRUPO A6		p
Abdominal	3.1.	17	26,98	53	6,13	0.0001
Pelviano	3.3.	8	12,69	17	1,96	0.0001
Cirugía del sistema respiratorio	3.12.	17	26,98	8	0,92	0.0001
Otras intervenciones quirúrgicas	3.13.	44	69,84	62	7,17	0.0001
TÓXICOS	CODIFICACIÓN					
		GRUPO A4		GRUPO A6		p
Ninguno	5.1.	0	0	115	13,31	0.0003
No consta	5.2.	26	41,26	107	12,38	0.0001
Activo	5.4.	0	0	79	9,14	0.0045
Exfumador	5.5.	8	12,69	161	18,63	0.3100

DIAGNÓSTICOS SECUNDARIOS	CODIFICACIÓN					
		GRUPO A5		GRUPO A6		
		n=81	%	n=864	%	p

HTA	2.4.1.	80	98,76	576	66,66	0.0001
Cardiopatía isquémica	2.4.2.	0	0	51	5,9	0.0175
Diabetes mellitus	2.5.	53	65,43	89	10,3	0.0001
Digestivo: gastritis, ulcus.	2.6.	53	65,43	375	43,4	0.0002
Trastorno metabólico	2.6.	26	32,09	339	39,23	0.2334
Depresión	2.9.2.	26	32,09	0	0	0.0001
Otras enfermedades	2.18.	53	65,43	26	3	0.0001
ANTECEDENTES QUIRÚRGICOS	CODIFICACIÓN					
		GRUPO A5		GRUPO A6		p
Abdominal	3.1.	0	0	53	6,13	0.0111
Pelviano	3.3.	0	0	17	1,96	0.3877
Otras intervenciones quirúrgicas	3.13.	53	65,43	62	7,17	0.0001
TÓXICOS	CODIFICACIÓN					
		GRUPO A5		GRUPO A6		p
Ninguno	5.1.	0	0	115	13,31	0.0001
No consta	5.2.	53	65,43	107	12,38	0.0001
Activo	5.4.	0	0	79	9,14	0.0011
Exfumador	5.5.	26	32,09	161	18,63	0.0054

Tabla 58. Comparación de la distribución de los diagnósticos secundarios entre los subgrupos del grupo A.

La tabla 59 muestra las proporciones de los diagnósticos secundarios en los subgrupos del GA.

	% en GA1	% en GA2	% en GA3	% en GA4	% en GA5	% en GA6
HTA	80,24	17,77	44,44	69,84	98,76	66,66
Cardiopatía isquémica	2,46	0	0	0	0	5,9
Diabetes mellitus	0	37,77	94,44	41,26	65,43	10,3
Digestivo: gastritis, ulcus.	30,24	17,77	44,444	84,12	65,43	43,4
Trastorno metabólico	30,24	17,77	44,44	26,98	32,09	39,23
Dislipemia	52,46	0	0	0	0	0
Hipotiroidismo	27,46	0	0	12,69	0	0
Patología neurológica central	21,6	37,77	0	12,69	0	0
HBP	10,8	0	0	0	0	0
Cáncer prostático	2,46	0	0	0	0	0
Trastorno respiratorio	5,24	0	0	0	0	0
Trastornos ORL	2,46	0	0	0	0	0,92
VHB	2,46	0	0	12,69	0	0
Otras enfermedades	46,91	57,77	33,33	69,84	65,43	3
Antecedentes de cirugía abdominal	46,91	77,77	94,44	26,98	0	6,13
Pelviana	27,46	0	0	12,69	0	1,96
Prostatectomía radical	8,02	0	0	0	0	0
Cirugía del sistema respiratorio	19,13	0	0	26,98	0	0,92

Otras intervenciones quirúrgicas	30,24	0	0	69,84	65,43	7,17
Ningún hábito tóxico	2,46	0	0	0	0	0
Tabaquismo no registrado	27,46	37,77	44,44	0	65,43	13,31
Fumador activo	2,46	0	0	0	0	12,38
Exfumador	21,91	0	0	0	32,09	9,14

Tabla 59. Proporciones de los diagnósticos secundarios en los subgrupos del GA.

Las tasas de hipertensión arterial (HTA) no fueron diferentes entre los grupos con y sin ITU. La prevalencia de HTA fue muy elevada en pacientes con y sin ITU (69,9% y 72% respectivamente). Es de reseñar la alta proporción en todos los subgrupos del GA de hipertensión arterial (HTA), con las siguientes diferencias: GA 5 (98.76%), GA1 (80.24%), GA4 (69.84%), GA6 (66.66%), GA3 (44.44%) y por último GA2 (17.77) (p=0.0001).

No se encontraron diferencias en las tasas de diabetes mellitus entre los pacientes con y sin ITU. La prevalencia de DM fue alta en el grupo de antibiótico a demanda junto con profilaxis antibiótica continua (94,44%), aunque se trataba de un grupo de 18 pacientes. Hubo ausencia de DM en el grupo de antibiótico a demanda. La proporción de DM de mayor a menor fue: GA3 (94,44%), GA5 (65,43%), GA4 (41,26%), GA2 (37,77%), GA6 (10,3%) y finalmente GA1 (0%).

La tabla 60 muestra la distribución de los diagnósticos secundarios en los subgrupos del GB.

DIAGNÓSTICOS SECUNDARIOS	CODIFICACIÓN	GRUPOS			
		B1	B2	B3	Total
		n=224	n=18	n=207	
HTA	2.4.1.	162	9	153	324
Diabetes mellitus	2.5.	36	9	18	63
Digestivo: gastritis, ulcus.	2.6.	0	0	126	126
Trastorno neurológico central	2.7.1.	18	0	9	27
Trastorno neurológico periférico	2.7.2.	18	0	9	27
HBP	2.8.1.	9	0	18	27
Otras enfermedades	2.18.	0	18	54	72
ANTECEDENTES QUIRÚRGICOS	CODIFICACIÓN	GRUPOS			
		B1	B2	B3	Total
Abdominal	3.1.	144	18	27	189
Pelviano	3.3.	18	0	18	36
TÓXICOS	CODIFICACIÓN	GRUPOS			
		B1	B2	B3	Total
Activo	5.4.	18	0	9	27
Exfumador	5.5.	63	0	72	135

Tabla 60. Distribución de los diagnósticos secundarios en los subgrupos del GB.

La tabla 61 muestra la comparación de los subgrupos del grupo B en función de los diagnósticos secundarios.

DIAGNÓSTICOS SECUNDARIOS	CODIFICACIÓN	GRUPOS				
		B1		B2		
		n=224	%	n=18	%	P
HTA	2.4.1.	162	72,32	9	50	0.0592
Diabetes mellitus	2.5.	36	16,07	9	50	0.0016
Trastorno neurológico central	2.7.1.	18	8,03	0	0	0.3745
Trastorno neurológico periférico	2.7.2.	18	8,03	0	0	0.3745
HBP	2.8.1.	9	4,01	0	0	1.0000
Otras enfermedades	2.18.	0	0	18	100	0.0001
Cirugía abdominal	3.1.	144	64,28	18	100	0.0010
Cirugía pelviana	3.3.	18	8,03	0	0	0.3745
Fumador activo	5.4.	18	8,03	0	0	0.3745
Exfumador	5.5.	63	28,125	0	0	0.0046
DIAGNÓSTICOS SECUNDARIOS	CODIFICACIÓN	GRUPOS				
		B1		B3		
		n=224	%	n=207	%	P
HTA	2.4.1.	162	72,32	153	73,91	0.7450
Diabetes mellitus	2.5.	36	16,07	18	8,69	0.0282
Digestivo: gastritis, ulcus.	2.6.	0	0	126	60,86	0.0001
Trastorno neurológico central	2.7.1.	18	8,03	9	4,34	0.1628
Trastorno neurológico periférico	2.7.2.	18	8,04	9	4,34	0.1628
HBP	2.8.1.	9	4,01	18	8,69	0.0488

Otras enfermedades	2.18.	0	0	54	26,08	0.0001
Cirugía abdominal	3.1.	144	64,28	27	13,04	0.0001
Cirugía pelviana	3.3.	18	8,03	18	8,69	0.8626
Fumador activo	5.4.	18	8,03	9	4,34	0.0001
Exfumador	5.5.	63	28,125	72	34,78	0.1465

DIAGNÓSTICOS SECUNDARIOS	CODIFICACIÓN	B2		B3		P
		n=18	%	n=207	%	
HTA	2.4.1.	9	50	153	73,91	0.0512
Diabetes mellitus	2.5.	9	50	18	8,69	0.0001
Digestivo: gastritis, ulcus.	2.6.	0	0	126	60,86	0.0001
Trastorno neurológico central	2.7.1.	0	0	9	4,34	1.0000
Trastorno neurológico periférico	2.7.2.	0	0	9	4,34	1.0000
HBP	2.8.1.	0	0	18	8,69	0.3727
Otras enfermedades	2.18.	18	100	54	26,08	0.0001
Cirugía abdominal	3.1.	18	100	27	13,04	0.0001
Cirugía pelviana	3.3.	0	0	18	8,69	0.3727
Fumador activo	5.4.	0	0	9	4,34	1.0000
Exfumador	5.5.	0	0	72	34,78	0.0010

Tabla 61. Comparación de los subgrupos del grupo B en función de los diagnósticos secundarios.

V. DISCUSIÓN

Desde su primer éxito a largo plazo en 1954 y gracias a los avances conseguidos posteriormente, a lo largo de los últimos 20 años el trasplante renal se ha convertido en el tratamiento “gold standard” para pacientes con enfermedad renal terminal, ya que reduce la morbilidad y mejora la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes comparado con la diálisis (243). El tiempo en diálisis se ha identificado como un factor asociado de forma negativa a la supervivencia del injerto y del paciente, con independencia de la etiología de la insuficiencia renal crónica, considerándose el límite de 6 meses en tratamiento sustitutivo el punto a partir del cual se observa el impacto negativo (372). El trasplante renal, por tanto, es la técnica más coste-eficiente y que aporta la mejor calidad de vida a los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada. Más de la mitad de estos pacientes requieren tratamiento sustitutivo (373). Según la Organización Nacional de Trasplantes (ONT), la cifra de pacientes con insuficiencia renal terminal en diálisis se sitúa en torno a 27.000 pacientes y 4.309 pacientes (15,8%) se encuentran en lista de espera renal.

Los pacientes con enfermedad renal crónica presentan una mortalidad (en torno al 10 %) mayor que la población general y que los enfermos con un injerto renal funcional. Este efecto se acentúa en los individuos mayores de 65 años. Concretamente, casi el 50 % de los enfermos candidatos a trasplante mayores de 60 años en Estados Unidos mueren antes de recibir un injerto renal. Las causas más frecuentes de mortalidad en estos enfermos durante el primer año de tratamiento sustitutivo son la enfermedad cardiovascular, seguida de las complicaciones infecciosas. La uremia, la edad, la diabetes, la hipertensión arterial o la enfermedad vascular periférica juegan un papel decisivo en el incremento del riesgo de muerte en estos pacientes. A mayor comorbilidad menores probabilidades de ser valorados e incluidos en lista de espera de trasplante (374). En nuestra muestra el 70,5% de los trasplantados renales eran hipertensos, el 14,4% eran diabéticos, el 48,6% dislipémicos y el 21,7% eran exfumadores. Todo ello refleja la importante comorbilidad y riesgo cardiovascular de estos pacientes.

Antes del año 1980 la tasa de mortalidad de los trasplantados renales con alguna complicación infecciosa en el primer año postrasplante se acercaba al 50%. La tasa de mortalidad al año por infección ha disminuido a menos del 5% en estos pacientes, gracias a los avances quirúrgicos, la preservación de órganos, los cuidados postoperatorios, la evaluación pretrasplante junto con la vacunación, la profilaxis antibiótica, los

inmunosupresores más selectivos y las prácticas de control efectivas de la infección y el citomegalovirus (171). Sin embargo, a pesar de todas estas mejoras, la infección del tracto urinario sigue siendo una amenaza grave para los resultados exitosos después del trasplante renal. En el estudio de Linares y colaboradores se analizaron las causas de mortalidad entre 1.218 trasplantados renales (un 15% doble de riñón-páncreas), y fueron informadas como: cardiovascular un 38%, infecciosas un 29%, cáncer un 12%, otras causas un 10,5% y desconocido un 10,5%. Las infecciones fueron las causas más frecuentes de mortalidad en pacientes por encima de 75 años que recibieron un trasplante renal. Comparando los períodos de tiempo del año 1995 al 1999 y del año 2000 al 2004, la mortalidad relacionada con infección bacteriana se mantuvo estable, mientras que la mortalidad relacionada con infección vírica disminuyó y aumentó la mortalidad relacionada con la infección fúngica. Hoy en día, las infecciones bacterianas siguen siendo la causa más frecuente de mortalidad relacionada con la infección entre los receptores de trasplante renal. La aparición de bacterias multirresistentes nosocomiales en los últimos años puede ser un factor que empeora el pronóstico de estas infecciones por fallo de la terapia empírica y requerimiento de terapia antibiótica de segunda línea con una alta frecuencia de nefrotoxicidad. En la última década, la mortalidad relacionada con la infección entre los receptores de trasplante renal no ha disminuido (219), (278).

Según la ONT la máxima supervivencia de los trasplantados renales en España a fecha del 1 de Enero del 2005 fue de 35 años. La tasa de supervivencia funcional de los injertos renales fue del 85% al año y del 50% a los 10 años (375). Las causas más frecuentes que originan la pérdida del injerto son el rechazo, la recurrencia de la enfermedad renal primaria, la muerte del paciente, las causas infecciosas de daño renal, etc. (337). El rechazo y las infecciones son los dos mayores determinantes de la supervivencia del injerto (335). Por todo ello no son infrecuentes los pacientes que han recibido varios trasplantes renales; esto origina una situación de hiperinmunidad y un mayor riesgo de infecciones y complicaciones en general.

Dado que el tratamiento de elección de la insuficiencia renal terminal es el trasplante renal y que su duración es limitada, se hace fundamental fomentar la donación de órganos. El modelo español ha sido reconocido a nivel mundial por su organización y altas tasas de donación. Tras la creación de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT), España

ha pasado de tener 14 donantes por millón de población (pmp) a 34,6 donantes pmp, recogiendo las tasas más elevadas de donación de Europa y del mundo. Dicho modelo, ampliamente descrito en la literatura científica, ha sido recomendado por la Organización Mundial de la Salud y se está aplicando en diferentes lugares del mundo. A pesar del éxito del modelo español sigue existiendo escasez de órganos para trasplante. Esto no sólo se debe al aumento de los pacientes que requieren tratamiento sustitutivo, sino a fenómenos epidemiológicos y asistenciales que afectan a los donantes, como la mejora de las tasas de mortalidad gracias al avance de los tratamientos médicos y quirúrgicos y el descenso de la siniestralidad por tráfico. Entre las medidas llevadas a cabo para aumentar la disponibilidad de órganos se encuentran: la aceptación de donantes con mayor comorbilidad (criterio expandido), el trasplante cruzado, la donación de vivo y el trasplante ABO incompatible. La donación con prueba cruzada positiva aún supone un reto por el momento no ampliamente aceptado. Dado que la edad de los donantes aumenta de forma progresiva en nuestro país, desde el año 1997 se están realizando trasplantes birrenales en un mismo receptor también de edad avanzada, cuando el porcentaje de glomeruloesclerosis o la edad del donante lo permiten.

En nuestro país, más del 90% de la actividad trasplantadora se realiza a partir de donantes de tipo cadáver. Durante el año 2016 se han realizado 343 trasplantes renales de donante vivo, lo que supone el 11,4% del total. Tras un fuerte impulso en la última década, estas cifras han presentado una reducción coincidiendo con el llamativo crecimiento del número de trasplantes de donante fallecido, fundamentalmente en asistolia, en los últimos años. El trasplante renal de donante vivo es un tratamiento establecido en España desde los años sesenta y consolidado en torno al año 2000. Se ha asociado a mejores resultados que el trasplante renal de donante fallecido permitiendo una mayor supervivencia de los injertos renales y de los pacientes. Esto no sólo se debe a que suelen ser receptores más jóvenes y con mejor compatibilidad HLA; sino al extenso estudio del donante con excelente estado de salud, la ausencia de muerte cerebral o asistolia en el donante y la cirugía programada (mejores tiempos de isquemia, tratamiento inmunosupresor anticipado y la posibilidad de realizarse el trasplante previamente a la entrada en diálisis) (372).

Centrándonos en las infecciones del tracto urinario (ITU), que son la causa más frecuente de infección bacteriana en el trasplantado renal (143), se han detectado más

frecuentemente en los receptores de riñones de donantes fallecidos (70% frente al 28% en receptores de donante vivo) (231), probablemente porque los receptores de donante vivo requirieron menor terapia inmunosupresora y por las ventajas comentadas anteriormente (163). Recibir un injerto de un donante vivo sería un factor protector frente a la ITU postrasplante (160), (138), aunque esta afirmación se encuentra en discusión por algunos autores. Dado que nuestro estudio tan solo contó con 50 trasplantados renales de donante vivo (2,7%) no se pueden sacar conclusiones acerca de la influencia de la ITU según el tipo de donante.

En los receptores de donante de criterio expandido (mayor de 60 años o entre 50 y 60 años con al menos dos factores de riesgo: hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, creatinina plasmática por encima de 1,5 mg/dl o accidente cerebrovascular como causa del fallecimiento) se ha detectado mas frecuentemente pérdida del injerto, función retrasada del injerto, reintervenciones tempranas, hidronefrosis y complicaciones urológicas (134). Por ello se deben extremar las medidas de detección de complicaciones y seguimiento de estos pacientes para evitar en lo posible su peor pronóstico. En el caso de la la incompatibilidad ABO existen estudios contradictorios acerca de la influencia de esta condición en el aumento de las complicaciones infecciosas, con algunos estudios en contra de esta afirmación (239) y otros estudios a favor debido al uso preoperatorio de anticuerpos antiCD20 (rituximab) y plasmaferesis (233).

Los regímenes inmunosupresores convencionales (esteroides, inhibidores de calcineurina y micofenolato) implican una morbilidad significativa (nefrotoxicidad, neurotoxicidad, infecciones y cánceres) y no pueden prevenir la pérdida tardía del injerto. Los métodos diseñados para eliminar la necesidad de inmunosupresión convencional están teniendo éxito experimental recientemente. Se ha publicado un estudio que utiliza tacrolimus a dosis muy baja (menos de un décimo de la dosis efectiva para prevenir el rechazo) y AMD3100 (Plerixafor o Mozobil®; es seguro y eficaz para movilizar las células madre de la médula ósea) y se ha observado que pueden promover la movilización y el reclutamiento de células madre en el injerto renal de ratas, sugiriéndose que la aceptación del aloinjerto se incrementaba (376). Así mismo, se ha sugerido que en algunas enfermedades renales terminales la solución podría encontrarse en la generación de novo de un órgano de reemplazo o biodispositivo que utilice células madre dentro de un enfoque de bioingeniería (377). La utilización de células madre mesenquimales (MSC)

requiere controlar el estado inflamatorio de los pacientes. Numerosos ensayos preclínicos han demostrado que las MSC mejoran de manera efectiva los resultados después del trasplante renal, pero su valor es limitado debido a los diferentes mecanismos de acción. El momento óptimo, la dosis, la frecuencia de administración y la seguridad postrasplante a largo plazo siguen sin estar claros (378). Se han realizado avances significativos en la generación de células progenitoras de nefronas y tejido similar al riñón (organoides renales) a partir de células madre embrionarias humanas y células madre pluripotentes inducidas humanas, con el objetivo de conseguir la regeneración renal (379).

5.1. Infección del tracto urinario en el trasplantado renal.

La infección del tracto urinario más frecuente es la bacteriuria asintomática (155). Se ha tratado de establecer si el uso rutinario de cultivos de orina como *screening* de bacteriuria asintomática tendría utilidad en el trasplantado renal. Las mujeres y receptores de donante cadáver serían buenos candidatos para realizar *screening* y así evitar excesiva vigilancia en otros pacientes menos susceptibles (230). Sin embargo la bacteriuria asintomática no se ha asociado a la función del injerto deteriorada o aumento de la mortalidad (290). La influencia en la aparición de pielonefritis, rechazo e ITU se encuentra en discusión (311). Por todo ello no existen recomendaciones firmes sobre el seguimiento rutinario con urocultivos en el paciente asintomático. En nuestro estudio los urocultivos se recogieron de rutina en las visitas programadas de seguimiento del trasplante renal o bien ante la sospecha clínica de ITU.

Existe un verdadero problema sin resolver en cuanto a la definición de ITU. Un urocultivo positivo hace referencia a la presencia de 10^5 unidades formadoras de colonias por mililitro de orina. Sin embargo, para poder realizar un correcto diagnóstico de la ITU se debe tener en cuenta el contexto clínico del paciente, el tipo de bacteria, la producción urinaria, el método de recogida de la muestra y el género del paciente (4), (186). Según el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) y la Red Nacional de Seguridad Sanitaria (NHSN) una infección sintomática del tracto urinario debe presentar signos o síntomas de ITU sin otra causa reconocida y no más de 2 especies de microorganismos. Consideran la piuria y los microorganismos especiales para los que se requieren dos cultivos con al menos 10^2 colonias por ml de orina (bacterias Gram-negativas o *Staphylococcus saprophyticus*) o menos o igual a 10^5 colonias por ml de un

único patógeno urinario (bacterias Gram-negativas o *S.saprophyticus*) bajo tratamiento antimicrobiano eficaz (6). También se considera bacteriuria al aislamiento mayor o igual a 10^2 unidades formadoras de colonias por mililitro de orina de sondaje vesical de un sólo microorganismo (224). Además, en trasplantados renales con ITU debe considerarse la presencia de microorganismos, poco comunes en la población general y oportunistas (*Mycobacterium tuberculosis*, poliomavirus BK (75) adenovirus, coexistencia de infección por citomegalovirus, etc.). Se ha comprobado en numerosos estudios el efecto inmunomodulador del citomegalovirus (CMV). La infección por CMV es la infección oportunista más frecuente en los trasplantados renales. Citomegalovirus afectaría a los mecanismos de defensa e intensificaría la inmunosupresión (se perdería la habilidad para presentar el antígeno de las células dendríticas) del paciente, favoreciendo las infecciones del tracto urinario. Por el contrario, la infección bacteriana produce inflamación del tracto urinario y una elevación de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF) que interaccionaría con los receptores alojados en el CMV latente, activando la replicación del mismo. La seropositividad de citomegalovirus en el donante se ha asociado con mayores tasas de infecciones bacterianas, víricas, parasitarias y fúngicas en el receptor (181) Los pacientes con infecciones del tracto urinario inferior e infección por citomegalovirus presentan mayor riesgo de pielonefritis aguda del injerto (312) (168).

En cuanto al contexto clínico del trasplantado renal, se trata de pacientes con condiciones particulares que afectan al curso de la infección: el estado neto de la inmunosupresión individual (dosis, duración y secuencia de los tratamientos inmunosupresores; tratamiento del rechazo, trauma quirúrgico, factores metabólicos, infecciones víricas y presencia de catéteres), la función renal, las complicaciones quirúrgicas, otras causas de fiebre (rechazo agudo, reacción medicamentosa o desorden autoinmune), el curso asintomático de las infecciones por la pérdida del órgano de sus conexiones nerviosas y respuesta inflamatoria disminuida; y la potencial rápida evolución de la infección a pielonefritis, bacteriemia y sepsis urinaria (256), (293), (193), (186). Por todo ello, las infecciones urinarias sintomáticas en los pacientes trasplantados renales deben ser consideradas como complicadas.

Se ha detectado tradicionalmente una prevalencia de ITU de entre un 23% y un 75% en los trasplantados renales. A pesar de las mejoras en la técnica quirúrgica, la profilaxis

antibiótica y el manejo de la infección residual en los riñones nativos, la incidencia de ITU en estos pacientes permanece entorno a un 26% durante el primer año postrasplante en pacientes que reciben un régimen estándar de inmunosupresión con tacrolimus, micofenolato mofetil y esteroides (152).

En nuestra muestra (n=1.845), al año del trasplante un 75,6% de los trasplantados renales presentó algún urocultivo positivo después del trasplante, es decir, el 24,4% de los trasplantados no presentaron ITU alguna después del trasplante. Nos referimos a ITU como urocultivo positivo ya que no se pudieron correlacionar, según los datos recogidos de las historias clínicas, los hallazgos microbiológicos con la clínica. Por tanto no se ha utilizado una definición ortodoxa de ITU.

Las tasas de ITU son muy diferentes según los estudios debido a las profilaxis antibióticas distintas, las técnicas quirúrgicas empleadas, los diferentes regímenes de inmunosupresión, la exclusión o no de la bacteriuria asintomática, la proporción de receptores de donante vivo, el diseño del estudio, los brotes infecciosos locales, la definición de ITU empleada o el tipo de seguimiento con distinto número de urocultivos (154), (75) (157).

Se han informado unas tasas de ITU de repetición de entre un 2,9 y un 27% (Parasuraman and Julian 2013). Las definiciones de ITU de repetición (ITUr) tampoco han sido uniformes. En general, se considera ITUr a la presencia de 3 ó más ITU sintomáticas en 1 año o al menos 2 episodios en los últimos 6 meses (168). En nuestra muestra (n=1.845), el 28,78% de los trasplantados renales presentaron más de dos urocultivos positivos al año en el primer año postrasplante. Sin embargo, estos urocultivos se solicitaban en las revisiones rutinarias de los pacientes en las consultas externas o bien ante la clínica de disuria, fiebre, hematuria, polaquiuria o tenesmo.

Las infecciones del tracto urinario en el trasplantado renal son ocasionadas, en la literatura, en un 90% por bacilos Gram-negativos, en un 7% por cocos Gram-positivos, por hongos en un 3% y por virus en un 2%. *Escherichia coli* es el principal agente aislado (71%), presentando un 24% de los casos betalactamasas de espectro extendido (153). En algunos estudios, el patógeno más frecuente causante de ITU fue *Klebsiella pneumoniae* (172), (170), siendo el patógeno más común capaz de producir betalactamasas de espectro

extendido y de producir ITUr durante el primer año postrasplante. Los pacientes infectados con cepas que desarrollan betalactamasas de espectro extendido (BLEE) tienen mayor tendencia a producir sepsis urinaria (157). La frecuencia de candiduria en los trasplantados renales oscila entre el 3,4% y el 11% (75).

En nuestro estudio, en un 90% de los pacientes con ITU se aisló *Aerococcus urinae* en algún urocultivo. Se trata de un patógeno infrecuente, posiblemente debido a dificultades en la identificación del organismo. La mayoría de los pacientes infectados con este microorganismo tienen condiciones predisponentes. *A. urinae* es resistente a las sulfonamidas, por lo que la profilaxis habitual con trimetoprim/sulfametoxazol sería inapropiada (380). Así mismo, en un 74,2% se aisló alguna especie de *Candida*. La colonización por *Candida* se incrementa bajo condiciones de inmunosupresión, esta situación favorece que el microorganismo sea capaz de transformarse rápidamente a su forma patógena causante de la infección sintomática. Puede aislarse en el 65% de adultos sanos sin causar síntomas (381). Se desconoce el porcentaje de la candiduria que fue sintomática en nuestra muestra, pero estas cifras elevadas de candiduria reflejan la situación de inmunosupresión de nuestros pacientes. Por otro lado, dado el impacto en el pronóstico de la candidiasis diseminada también hubiera sido interesante haber tenido en cuenta los hemocultivos. Las infecciones fúngicas invasivas son las infecciones oportunistas que se han asociado a las mayores tasas de mortalidad y morbilidad, alcanzando la mortalidad entre un 50% a un 75% en algunos estudios (182). Las infecciones fúngicas producen las mayores tasas de mortalidad por infección dado que el diagnóstico es difícil, los tratamientos pueden ser subóptimos y a que pueden requerir la disminución de la inmunosupresión. La enfermedad invasiva por *Candida* se ve favorecida por la inmunidad celular disminuida, la disfunción de los neutrófilos, la diabetes mellitus, el uso de antibióticos, la presencia de vías centrales o catéteres vesicales, la duración de la estancia en unidades de cuidados intensivos y la infección por citomegalovirus (171).

En nuestra muestra, el 35,5% de los pacientes con urocultivo positivo presentaron *Escherichia coli* (3,2% *E.coli* BLEE) y *Enterococcus faecalis* el 19,4%. Llama la atención la baja tasa de *Klebsiella pneumoniae*, un 12,26% (6,45% de *K. pneumoniae* BLEE). Otros microorganismos aislados fueron: *Citrobacter freundii* (10,32%), *Enterococcus*

faecium (11,6%), *Proteus mirabilis* (6,45%), *Pseudomonas aeruginosa* (6,45%) y *Staphylococcus epidermis* (6,45%), entre otros.

Se ha observado en algunos estudios que la incidencia de ITU aumenta con la edad (75), (144), (163). Los pacientes mayores podrían ser más vulnerables a las infecciones por la menor actividad de la inmunidad celular debido a disfunción de células T y macrófagos, la menor tolerancia a la inmunosupresión, la movilidad reducida, las altas tasas de retención urinaria secundaria a atrofia vesical y/o prostatismo, la higiene personal deficiente y la cateterización vesical en individuos institucionalizados, la menopausia (pérdida de bacterias *Lactobacillus* comensales y del pH ácido vaginal), la incontinencia urinaria, el cistocele y el manejo postoperatorio más complicado (196), (160), (163). (197). En nuestro estudio no se observaron diferencias significativas en la edad media entre pacientes con o sin ITU postrasplante ($p=0,33$). Se indicó más tratamiento antibiótico a demanda asociado a profilaxis antibiótica continua en trasplantados de edad más joven respecto a los de mayor edad. Esto podría revelar que se realiza un tratamiento más “agresivo” de la ITU en pacientes más jóvenes.

Con respecto a la variable sexo, al igual que en países de nuestro entorno, en España el 65% de los donantes son mujeres y el 61% de los receptores son varones (375). Según la mayoría de los estudios la ITU en la población general ocurre más frecuentemente en mujeres por la longitud de la uretra más corta y la cercanía de esta al ano y vagina (160). Sin embargo, el sexo varón implicaría una situación de ITU complicada por la longitud de la uretra más larga y los componentes del líquido prostático. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la distribución del sexo en nuestra muestra entre los trasplantados con ITU (34,8% mujeres y 65,2% varones) y sin ITU (34,2% mujeres y 65,8% varones). Se debe tener en cuenta que el 65% de la muestra total eran varones. Respecto a las diferencias en cuanto al sexo en las pautas de profilaxis de los trasplantados con ITU, la totalidad del grupo que recibió antibiótico a demanda asociada a profilaxis antibiótica continua fueron varones. Las mujeres recibieron más frecuentemente pauta antibiótica continua profiláctica sola (71,4%) y más vacuna bacteriana polivalente (66%) que antibiótico a demanda (44%) y que antibiótico a demanda asociado a D-manosa más proantocianidinas más ácido ursólico (40%). Por otro lado, una proporción superior de varones (55,6%) recibieron antibiótico a demanda frente a vacuna bacteriana polivalente (33,3%). En varones el uso de antibiótico a demanda más

D-manosa más proantocianidinas más ácido ursólico (60%) es más frecuente que en mujeres. De estos resultados podríamos deducir que, al igual que en pacientes jóvenes, se ha sido más “agresivo” con el tratamiento de la ITU en varones (antibiótico a demanda asociado a profilaxis) y que en mujeres se ha utilizado más frecuentemente la vacuna como se describe en los estudios publicados en la literatura. En el grupo de trasplantados sin ITU las mujeres recibieron antibiótico a demanda (44%) más frecuentemente que ninguna profilaxis (ante la sospecha de ITU no confirmada ni por urocultivo ni analíticamente). Al contrario que en varones, donde una proporción inferior (56%) recibió antibiótico a demanda frente a ninguna profilaxis (70%). Esto podría ser debido a que en los hombres los síntomas del tracto urinario inferior podrían haber sido manejados como síntomas del tracto urinario inferior en lugar de infección sin confirmarse microbiológicamente y en mujeres los síntomas urinarios se habrían manejado como ITU sin confirmación mas frecuentemente.

El índice de masa corporal (IMC) ha sido investigado para descartar su influencia en los resultados del trasplante. No se han detectado diferencias en la supervivencia del injerto o del paciente en pacientes obesos frente a no obesos en algunos estudios. En el estudio de Gusukuma y col. la obesidad se asoció a la diabetes de nueva aparición, la dehiscencia de la herida quirúrgica y a estancias hospitalarias más prolongadas (215). Los IMC extremos como el bajo peso y la obesidad en trasplantados renales se han relacionado con mayor mortalidad en otro estudio (382). El IMC se ha informado como un predictor de infección temprana y de bacteriemia en el postrasplante (212). En nuestro estudio el IMC medio en el grupo de pacientes con ITU fue de 26,49 y en el grupo sin ITU de 30,06. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,534584$).

La historia previa al trasplante de infecciones urinarias de repetición pone de manifiesto una posible alteración anatómica y funcional preexistente que se debe diagnosticar minuciosamente antes del trasplante (litiasis urinaria, reflujo vesicoureteral, vejiga neurógena u obstrucción urinaria, entre otras). Podría poner de manifiesto un déficit de la inmunidad local del sistema urinario e innata que no ha sido detectado previamente. La historia previa al trasplante de ITU se ha informado como un factor predictor de desarrollo de ITU posterior (138). En nuestro estudio la ITU pretrasplante fue más frecuente en los pacientes con ITU (14,3%) frente a los pacientes sin ITU (2,2%). El antecedente de ITU hace suponer que se van a realizar medidas profilácticas diferentes al resto de

trasplantados, para confirmarlo se realizó el análisis por subgrupos de manejo de ITU. En el grupo de antibiótico a demanda hubo más ITU pretrasplante (11%) que en el grupo de antibiótico a demanda más D-manosa más proantocianidinas más ácido ursólico (0%) y menos ITU pretrasplante que en los pacientes con antibiótico a demanda más profilaxis antibiótica (28,6%). En el grupo de vacuna polibacteriana era más frecuente la ITU pretrasplante (33,3%) que en el grupo de antibiótico a demanda, el grupo de antibiótico a demanda más manosa, el de antibiótico a demanda más profilaxis antibiótica y el de otras estrategias de manejo de las ITU diferentes a los grupos especificados. Esta observación es especialmente relevante, ya que en la mayoría de los casos los pacientes tratados con vacuna polivalente bacteriana fueron elegidos para este manejo debido a su mayor riesgo de ITU reflejado en su historial clínico (la sospecha de un paciente con una inmunidad local deficitaria por los antecedentes de ITU pretrasplante podría condicionar al clínico a elegir la vacuna como método de prevención de ITU postrasplante). No hubo diferencias en el número de ITU pretrasplante entre el grupo de vacuna y el de profilaxis antibiótica continua. De entre los pacientes sin ITU, la mayoría no presentaba antecedentes de ITU pretrasplante, tan sólo se detectó esta condición en 9 pacientes y todos pertenecían al grupo de antibiótico a demanda ante clínica irritativa sin confirmación analítica ni microbiológica de ITU.

Las causas de enfermedad renal terminal como la diabetes, la enfermedad poliquística renal, la pielonefritis crónica y la obstrucción crónica se han asociado a ITU (190). La nefritis intersticial crónica y las vasculitis se han asociado a mayor riesgo de desarrollar pielonefritis tras el trasplante renal (209). Así mismo, se han descrito diferentes incidencias de ITU en función de la etiología del fallo renal: 12% para la glomerulonefritis crónica, 13% para la nefropatía diabética, 41% para la enfermedad poliquística y un 67% para la pielonefritis crónica (220). En nuestro estudio, la causa más frecuente de enfermedad renal terminal (ERT) en los pacientes con ITU fue la nefropatía túbulointersticial secundaria a pielonefritis o reflujo vesicoureteral (77%) y en los pacientes sin ITU la causa no filiada (28%). Por lo tanto, las causas urológicas asociadas a la insuficiencia renal harían a estos pacientes más susceptibles a ITU posteriores. No conocemos si estos pacientes recibieron algún tipo de intervención quirúrgica previa al trasplante en el caso de que los síntomas así lo requiriesen o si hubo diferencias entre los pacientes en los que se corrigió esta situación previamente al trasplante y los que no lo hicieron. Se ha sugerido que la nefrectomía bilateral en pacientes con nefropatía por

reflujo podría reducir la morbilidad de la ITU e incrementar la supervivencia del injerto. Sin embargo, este procedimiento está asociado a mortalidad y morbilidad importante, por lo que sería más prudente recomendarlo en pacientes con infecciones poco controladas y sintomáticas o en reflujo masivo. También se ha sugerido la corrección endoscópica del reflujo antes del trasplante en el caso de cursar el paciente con síntomas (325). Es llamativo que algunos diagnósticos se solapan en nuestro estudio, es decir, hay más de un diagnóstico de ERT en algunos pacientes. De manera que en los pacientes con ITU además de la nefropatía tubulointersticial comentada previamente, se detectó un 37,4% de nefroangioesclerosis y un 21,9% de nefropatía diabética como causas del trasplante. En los subgrupos de manejo de la ITU, la nefroangioesclerosis es la causa más frecuente en los pacientes con antibiótico a demanda, el grupo de profilaxis antibiótica continua y el de otras estrategias de manejo de las ITU diferentes a los grupos especificados. En el grupo de antibiótico a demanda junto con profilaxis antibiótica continua se incluyeron tan solo 18 pacientes y se observó un 44,4% de nefroangioesclerosis y un 44,4% de nefropatía tubulointersticial secundaria a fármacos. Le sigue en importancia epidemiológica la poliquistosis hepatorrenal, que es la causa más frecuente de ERT en el grupo de profilaxis con D-manosa más proantocianidinas más ácido ursólico asociado a antibiótico a demanda (57,8%) y se detecta en un 44,4% en el grupo de antibiótico a demanda junto con profilaxis antibiótica continua. La etiología no filiada es la más frecuente en el grupo de pacientes tratados con vacuna polibacteriana (67%) y supone el 24,7% de los pacientes tratados con antibiótico a demanda.

El uso de inmunosupresores en el trasplantado renal es la principal causa que predispone a estos pacientes a las infecciones. El riesgo de infección relacionado con la sobreinmunosupresión sigue siendo una de las principales preocupaciones a las que se enfrentan los médicos implicados en el seguimiento de los trasplantados renales. Conseguir un equilibrio adecuado entre las tasas de infección y de rechazo mediante el manejo de los fármacos en el trasplantado renal es prácticamente una forma de maestría. La búsqueda de marcadores inmunológicos fácilmente disponibles es fundamental para facilitar esta tarea a los clínicos (300). La inmunosupresión es particularmente importante durante el período inicial postrasplante cuando hay una alta incidencia de rechazo temprano. La mayor incidencia de ITU se ha detectado en los primeros 3 a 6 meses después del trasplante por este motivo (Parasuraman and Julian 2013). De manera que el descenso gradual de los inhibidores de la calcineurina y los esteroides irá acompañado de

un descenso del riesgo de infecciones en estos pacientes. El régimen de inmunosupresión estándar recomendado actualmente consiste en la triple terapia de mantenimiento con inhibidores de la calcineurina (tacrolimus y como alternativa ciclosporina), micofenolato (mofetil o sódico) y esteroides. En función del riesgo inmunológico se elige la terapia de inducción (habitualmente basiliximab o timoglobulina). El rechazo agudo, en líneas generales se trata con bolos de esteroides y si hay corticorresistencia y/o rechazo agudo recurrente se utilizan anticuerpos antilinfocitarios, plasmaféresis, u OKT3 (127) (312). El uso de corticoides, con su efecto inmunosupresor e inductor de diabetes, se ha relacionado con la susceptibilidad a la infección urinaria. Tacrolimus fue asociado levemente a menores tasas de infecciones bacterianas, víricas y fúngicas que ciclosporina; aunque existen datos contradictorios a favor del uso de tacrólimus frente a ciclosporina respecto a las tasas de infección. Comparado con azatioprina, los pacientes con micofenolato mofetil presentaron un 10% más infección vírica y un 10% menos infección fúngica (Snyder, Israni et al. 2009). Altas dosis de tacrolimus y micofenolato mofetil se han asociado con replicación del virus BK y nefropatía; y mayor incidencia de enfermedad por citomegalovirus (232). Las cápsulas de liberación retardada de micofenolato sódico, con recubrimiento entérico, fueron diseñadas para mejorar la tolerabilidad gastrointestinal. Ambos tipos de micofenolato pueden causar hipogammaglobulinemia incrementando la probabilidad de desarrollar infecciones recurrentes (383).

Respecto a los inmunosupresores que se utilizaron en los pacientes de nuestro estudio, cabe destacar que el grupo de pacientes que no presentaron ITU no recibió prednisona ni micofenolato mofetil según los datos recogidos en las historias clínicas. Este dato debe manejarse con cautela ya que la terapia triple estándar fue la de elección como protocolo y este hallazgo claramente influiría en las tasas de ITU recogidas. La utilización de micofenolato de sodio y de ciclosporina fue mayor en el grupo de pacientes sin ITU frente a los pacientes con ITU. En todos los subgrupos de pacientes con ITU se utilizó ampliamente tacrolimus (superior al 80% en todos los casos) y prednisona. La prednisona se utilizó en menor proporción en el grupo de antibiótico a demanda junto con profilaxis antibiótica continua (44,4%), teniendo en cuenta que este grupo tiene 18 pacientes. En el grupo de profilaxis antibiótica continua sólo se utilizó el micofenolato de tipo mofetil y en el grupo de antibiótico a demanda junto con profilaxis antibiótica continua sólo el sódico.

Se ha observado que los pacientes con problemas urológicos pretrasplante con mayor frecuencia se asociaban a infecciones de repetición, al igual que los pacientes con diabetes y cardiopatía isquémica (169). La hipertrofia benigna de próstata, la incontinencia urinaria y la disfunción vesical (sobre todo por diabetes mellitus) se han informado como factores de riesgo para desarrollar ITU (199). La diabetes mellitus (DM) ha sido detectada como el factor predisponente más prevalente para el desarrollo de ITU (46%), también influyeron el reflujo vesicoureteral y la vejiga neurógena (194). La influencia de la diabetes mellitus en la aparición de las infecciones urinarias no está aclarada, sin embargo, se ha detectado una fuerte asociación de esta patología con las infecciones urinarias fúngicas causadas por *Candida albicans* (152).

En nuestra muestra no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de diabetes mellitus entre los pacientes con y sin ITU. La prevalencia de DM fue alta en el grupo de antibiótico a demanda junto con profilaxis antibiótica continua (94,44%), pero siempre teniendo en cuenta de que se trataba de un grupo de 18 pacientes. Lo más sorprendente fue la ausencia de DM en el grupo de antibiótico a demanda. Cabe destacar que en el grupo sin ITU fue más frecuente la condición de exfumador (30% frente al 19%), el tratamiento con ácido acetil salicílico (46% frente a 10,3%), la cirugía abdominal previa (42% frente a 19,4%), la dislipemia (54% frente a 12,2%) y la hipertrofia benigna de próstata (6% frente a 2,5%). En el grupo con ITU fue más frecuente la cardiopatía isquémica (4,2% frente a 0%). Las tasas de hipertensión arterial (HTA) no fueron diferentes entre ambos grupos. La prevalencia de HTA fue muy elevada en pacientes con y sin ITU (69,9% y 72% respectivamente).

5.2. Tratamiento, profilaxis y resistencia a antibióticos.

En general se ha recomendado el tratamiento de la bacteriuria asintomática en los primeros 3 meses postrasplante y más allá de los primeros tres meses se debería realizar seguimiento y evitar el tratamiento a menos que se asocie con un aumento de la creatinina o en presencia de catéteres urinarios (152), (308). Se ha asociado la resistencia antimicrobiana con el uso de antibióticos profilácticos y el tratamiento de la bacteriuria asintomática. La bacteriuria asintomática podría ser beneficiosa para la microbiota del tracto urinario y además el tratamiento de los episodios de bacteriuria asintomática no disminuiría la frecuencia de las infecciones sintomáticas ni prevendría futuras

bacteriurias asintomáticas (75). En la bacteriuria asintomática por microorganismos productores de ureasa se debe iniciar tratamiento precoz y descartar la presencia de cálculos urinarios. También se debe tratar en embarazadas (154). Respecto a la candiduria asintomática no se recomienda su tratamiento salvo en grupos de alto riesgo (neutropénicos y antes de una manipulación urológica). Los factores de riesgo (uso de antibióticos, malnutrición, hiperglucemia, etc.) deben ser controlados y los catéteres urinarios retirados o recambiados.

El retraso en el tratamiento de las infecciones sintomáticas en pacientes inmunosuprimidos puede conducir a la bacteriemia, sepsis o pielonefritis. Se debe administrar antibióticos y realizar urocultivo posterior para comprobar la erradicación de la infección (145). A menos que exista una causa clara de fiebre, cualquier trasplantado renal con fiebre y un deterioro brusco de la función renal debe ser tratado (179).

En nuestro estudio, los pacientes con ITU fueron manejados en un 23,2% con antibiótico a demanda (ante un urocultivo positivo), en un 3,2% con antibiótico a demanda asociado a D-manosa más proantocianidinas más ácido ursólico (diario durante cuatro meses descansando una semana a los dos meses), un 1,3% con antibiótico a demanda asociado a 6 meses de 160 mg de trimetoprim más 800 mg de sulfametoxazol diario, un 4,5% con 6 meses de profilaxis con 160 mg de trimetoprim más 800 mg de sulfametoxazol diario, un 5,8% mediante vacuna polibacteriana Uromune® y un 61,9% mediante diversas técnicas diferentes a las anteriores (ácido hialurónico endovesical, hialuronato sódico asociado a condroitín sulfato sódico endovesical, ciprofloxacino 500 mg pre y postcoital, 160 mg de trimetoprim más 800 mg de sulfametoxazol cada 12 horas durante 3 días postcoital, etc.). Con estos datos se refleja la amplia variedad de opciones terapéuticas y profilácticas existentes. Los pacientes sin ITU confirmada fueron manejados en un 49,9% mediante antibiótico a demanda, en un 4% con 6 meses de profilaxis con 160 mg de trimetoprima más 800 mg de sulfametoxazol diario y en un 46,1% sin tratamiento ni profilaxis. Quizá de todas las estrategias la más interesante es la última en la que se refleja que el 46% de los pacientes sin ITU (N=207) han conseguido esta situación sin necesidad de profilaxis ni tratamiento. Este subgrupo tenía menos pacientes diabéticos y menos pacientes con antecedentes de cirugía abdominal previa. Llama la atención que existan trasplantados renales que no reciban profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol.

Trimetoprim-sulfametoxazol se utiliza en la práctica habitual para prevenir infecciones oportunistas en trasplantados renales por *Pneumocystis jiroveci*, *Isospora belli*, *Cyclospora cayetanensis*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Toxoplasma gondii* y, en menor grado, por infecciones urinarias (293).

Se ha sugerido que las modificaciones en los hábitos higiénico-dietéticos como la ingesta hídrica, la limpieza perineal correcta o el vaciado vesical habitual podrían disminuir el riesgo de ITU de repetición (ITUr). Las medidas para el manejo de la ITUr que parecen haber demostrado efectividad confirmada en la ITUr en la población general según la guía clínica de Infecciones Urológicas de la Asociación Europea de Urología son: los estrógenos vaginales en postmenopáusicas, la vacuna OM-89 (Uro-Vaxom®) y la profilaxis antimicrobiana (86).

No existe mucha información acerca de la profilaxis con zumo de arándanos, estrógenos vaginales, D-Manosa, probióticos e inmunoprofilaxis para evitar el impacto de las ITUr en trasplantados renales (329). El uso de extracto de arándanos, L-metionina, estrógenos tópicos o *Lactobacillus* tópico puede ser administrado en trasplantados con ITUr (Vidal, Cervera et al. 2015), (Pagonas, Horstrup et al. 2012). En nuestra muestra, de los pacientes que presentan ITU después del trasplante, en un 14,83% de casos se indican pautas de profilaxis similares a las de las ITUr en pacientes no trasplantados (profilaxis con D-manosa más proantocianidinas más ácido ursólico asociada a antibiótico a demanda, antibiótico a demanda más profilaxis antibiótica, profilaxis antibiótica sola o Uromune®), mientras que en un 23,2% son manejados mediante antibiótico a demanda. D-manosa más proantocianidinas más ácido ursólico incluye en su formulación por cada sobre: 2 gramos de D-manosa, 140 mg de proantocianidinas de tipo A, 7,98 mg de ácido ursólico, 10 mg de cinc y vitaminas A (0,8 mg), C (80 mg) y E (12 mg). Se ha observado que reduce el riesgo de ITU recurrente por *E.coli* (111). Aunque se necesitan más estudios para recomendar su uso de forma sistemática en las ITUr, se trata de un producto no antimicrobiano con componentes conocidos por su buen perfil de seguridad. Uromune® es una vacuna polivalente que contiene cuerpos enteros de bacterias inactivadas: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* y *Proteus vulgaris*. Según la Asociación Española de Vacunología las vacunas se dividen en vacunas de microorganismos vivos atenuados y de microorganismos muertos o inactivados (384). El mecanismo de Uromune® se justifica en diversos estudios que han encontrado que la

estimulación de la mucosa sublingual está relacionada con la activación de una respuesta inmune local en la mucosa y sistémica de amplio espectro en el tracto genitourinario, persistente y de alta eficacia. Se ha utilizado más frecuentemente en la mujer (385). (22). Sin embargo, dado que es frecuente que la penetración y difusión de los antibióticos hacia el tejido prostático no se consiga correctamente, los hombres podrían ser buenos candidatos a recibir este tratamiento.

En nuestro estudio, llama la atención la ausencia de especies de *Candida*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *E.coli* BLEE, *Klebsiella pneumoniae*, *K. pneumoniae* BLEE, *Proteus mirabilis* y *Pseudomonas aeruginosa* en el grupo de 18 pacientes con ITU que recibieron antibiótico a demanda junto con profilaxis antibiótica continua (160 mg de trimetoprima y 800 mg de sulfametoxazol diarios). En este resultado puede haber un sesgo de género, pues son todo varones. En el grupo de pacientes bajo profilaxis con D-manosa más proantocianidinas más ácido ursólico asociada a antibiótico a demanda no se aisló *E.coli* BLEE ni *Pseudomonas aeruginosa*. Tampoco se aisló *Candida albicans* en el grupo de antibiótico a demanda más profilaxis antibiótica continua (18 varones). Los pacientes que recibieron profilaxis con vacuna polibacteriana elaborada no presentaron *Candida albicans*, *C.glabrata*, *E. coli* BLEE, *Proteus mirabilis* ni *Pseudomonas aeruginosa*. Estos datos son muy trascendentes, de confirmarse, las medidas profilácticas como la D-manosa con proantocianidinas o la vacuna polibacteriana elaborada serían medidas que ayudarían en la lucha contra la erradicación de cepas resistentes a antibióticos como *E. coli* BLEE. Los pacientes con ITU por *E.coli* BLEE o *Candidas* podrían ser buenos candidatos a recibir la vacuna. Esta suposición requeriría estudios para confirmar si los pacientes previamente infectados por estos microorganismos son los que presentan desaparición de los mismos o bien simplemente no crecieron antes del tratamiento. En el grupo de profilaxis con D-manosa más proantocianidinas más ácido ursólico (asociada al antibiótico a demanda) se aisló más frecuentemente *Candida albicans* (57%) y *E. coli* (97%). En el grupo que recibió antibiótico a demanda se observó *Candida albicans* (35,8%), *E. coli* (58%) y *E. coli* BLEE (10,8%). En el grupo de profilaxis antibiótica sola se detectó *Candida albicans* (26%) y *E. coli* (41%). *E. coli* se observó frecuentemente en el grupo de vacuna polibacteriana (98%) y en el de profilaxis antibiótica continua asociada a antibiótico a demanda (94%). Sería interesante investigar qué cepas de *E.coli* se presentan en los

pacientes con vacuna para poderlos incluir en una formulación individualizada de la misma.

El número de urocultivos positivos de los trasplantados renales con ITU fue inferior en el grupo de pacientes con pauta desconocida de manejo de ITU. Esto es llamativo, ya que se trata del grupo más numeroso (N=864) con una media de 1,69 urocultivos positivos al año. Los pacientes del grupo que reciben vacuna bacteriana polivalente elaborada son los que más urocultivos positivos al año registran (7,3). Esto podría deberse a que la vacuna bacteriana polivalente elaborada se indicó más frecuentemente a pacientes que se prevenían con mayor riesgo de presentar infección (pacientes con ITU pretrasplante). Los pacientes que recibieron antibiótico a demanda presentaron 6,41 urocultivos positivos de media al año, los que recibieron D-manosa más proantocianidinas más ácido ursólico asociado a antibiótico a demanda 5,8 urocultivos, aquellos con antibiótico a demanda más profilaxis antibiótica continua 3,5 episodios y los de profilaxis antibiótica continua 4 urocultivos positivos al año.

En el análisis del último urocultivo registrado predomina el resultado negativo frente al positivo, ya que los pacientes con ITU tan solo presentaron una media de 1,36 urocultivos positivos al final del estudio. Los trasplantados con antibiótico a demanda más profilaxis antibiótica continua son los que presentaron menor tasa de urocultivo positivo al final del registro a diferencia de los grupos con vacuna y profilaxis antibiótica continua sola que fueron los que cursaron con los últimos urocultivos positivos con mayor frecuencia. Dado que no se ha podido recoger la presencia o no de síntomas no se pueden sacar conclusiones de estos resultados. Se hace imprescindible la anamnesis, el uso de diarios miccionales, cuestionarios de calidad de vida y la especificación de las pautas de tratamiento y profilaxis en las historias clínicas para poder sacar conclusiones fiables en futuros estudios.

Respecto a las tasas de resistencia antibiótica globales de los urocultivos de la muestra, los pacientes que recibieron antibiótico a demanda junto con D-manosa más proantocianidinas más ácido ursólico presentaron un 97% de resistencia a amoxicilina/clavulánico, 77% a gentamicina, 77% a cotrimoxazol, 57% a quinolonas en general y 17% a ciprofloxacino; en el grupo de antibiótico a demanda resistencia a cotrimoxazol 87%, amoxicilina/clavulánico 83%, quinolonas en general 80%,

gentamicina 55%, fosfomicina 46%, nitrofurantoina 16% y ciprofloxacino 1%; en el grupo de profilaxis antibiótica continua sola amoxicilina/clavulánico 84%, quinolonas 55%, fosfomicina 55%, nitrofurantoina 26%, gentamicina 12% y ciprofloxacino 0%; en el grupo de antibiótico a demanda más profilaxis antibiótica continua resistencia a quinolonas 94%, cotrimoxazol 44%, gentamicina 44%, nitrofurantoina 44% y fosfomicina 0%; y en el grupo de la vacuna resistencia a fosfomicina 98%, amoxicilina/clavulánico 98%, quinolonas 65%, cotrimoxazol 32%, gentamicina 32%, nitrofurantoina 0% y ciprofloxacino 0%. No se deben sacar conclusiones de las tasas de resistencia en función de los grupos de manejo de la ITU debido a que se deben tener en cuenta otros factores como la epidemiología de cada zona y las resistencias de cada hospital.

5.3. Infección del tracto urinario y daño renal.

Las enfermedades infecciosas siguen siendo una amenaza persistente y pueden estar asociadas con la disfunción del aloinjerto. Este grupo incluye la nefropatía debido a la infección por el virus del poliovirus (BK), la enfermedad por citomegalovirus y la infección bacteriana (comúnmente surgida del tracto urinario). Las causas infecciosas más infrecuentes de la disfunción crónica del aloinjerto incluyen la crioglobulinemia asociada con la hepatitis C, la enfermedad linfoproliferativa postrasplante asociada al virus de Epstein-Barr y la citotoxicidad directa de la infección adenoviral (serotipos 11, 34 y 35) o del parvovirus B19. La infección del tracto urinario en los primeros 3 meses postrasplante a menudo se presenta como pielonefritis y se asocia con tasas relativamente altas de bacteriemia. Los episodios posteriores suelen ser subclínicos y se manifiestan como bacteriuria asintomática. Se sabe que la pielonefritis del injerto causa disfunción aguda del mismo, pero el impacto a largo plazo es menos claro. Se ha sugerido que el impacto en la supervivencia del injerto no es significativo, sin embargo, en el análisis por subgrupos las ITU en los 3 primeros meses después del trasplante podrían asociarse a un efecto adverso a largo plazo. La importancia de las ITU tardías (más allá de los primeros 6 meses) es un tema de controversia. Las ITU de repetición (ITUr) no han sido generalmente aceptadas como una causa de disfunción del injerto tardío (269).

En el estudio retrospectivo de Abbott de 28.942 receptores renales se observó una asociación independiente de las infecciones del tracto urinario tras el trasplante con la

pérdida del injerto. La supervivencia del injerto acumulada tras ITU fue del 84% al año, del 78% a los 2 años y del 73% a los 3 años. La ITU tardía y la ITU con hospitalización fueron significativamente asociadas con un mayor riesgo de pérdida del injerto. La infección como causa de pérdida del injerto ocurrió en el 6,5% de los pacientes frente al 5% de las pérdidas del injerto no relacionadas con ITU. Las tasas de pérdida de injerto fueron ciertamente más altas en aquellos con ITU tardías, las tasas de pérdida de injerto específicamente debido a la infección no fueron significativamente diferentes. Esto planteó la cuestión de si esto era un efecto causal directo o si las ITU eran simplemente un marcador de una enfermedad subyacente grave (190). Algunos de los factores que se han asociado a un aumento de la pérdida del injerto son la edad por encima de los 40 años, sexo femenino, tratamiento con anticuerpos anti-CD3, episodios de rechazo agudo, enfermedad por CMV, bacteriemia y la neumonía bacteriana (187). En el análisis de Memikoğlu y col. se observó a largo plazo mayores niveles de creatinina plasmática en pacientes con infecciones urinarias (203). Sin embargo en otros estudios la asociación entre la infección y la función del injerto o la pérdida del injerto no pudieron ser demostradas (Akoh and Rana 2013). Algunos autores consideran que el impacto negativo en la supervivencia del injerto y mortalidad se observa en las infecciones severas del tracto urinario (las que requieren hospitalización como bacteriemia, sepsis o candidiasis invasiva) (209), (148), (248), (155).

En nuestro estudio en términos globales, no hubo diferencias estadísticamente significativas respecto a la evolución del injerto entre los pacientes con ITU o sin ITU después del trasplante (incluyendo la función del injerto, las tasas de pérdida del injerto, la hiperinmunización y las complicaciones como la litiasis, la glomerulopatía, la toxicidad medicamentosa, el virus BK, el citomegalovirus, la ectasia urinaria, el reimplante ureteral, el reflujo vesicoureteral, etc.). La tasa de pérdida del injerto en el grupo de pacientes con ITU fue del 2,65% y del 2,66% en el grupo sin ITU ($p=1.0000$).

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la función del injerto entre los diferentes subgrupos de pautas de actuación frente a las ITU en los pacientes que sí presentaron ITU después del trasplante. La tasa de pérdida del injerto en el grupo de antibiótico a demanda fue del 2,77%, del 2,22% en el grupo de antibiótico con D-manosa más proantocianidinas más ácido ursólico, del 0% en el grupo de antibiótico a demanda

más profilaxis antibiótica, del 2,17% en el de profilaxis antibiótica, de 2,46% en el de vacuna y de 2,66% en el de otras pautas de manejo de la ITU.

Las complicaciones urológicas a largo plazo de la anastomosis vesicoureteral en la cirugía del trasplante (estenosis ureteral y el reflujo vesicoureteral) se han informado como factores de riesgo para presentar urocultivo positivo (191). Respecto a la infección por el poliomavirus BK, se ha asociado a nefropatía, estenosis ureteral y cistitis hemorrágica (294). En nuestro estudio, no existieron diferencias estadísticamente significativas respecto a complicaciones como la litiasis, la glomerulopatía, la toxicidad medicamentosa, el virus BK, el citomegalovirus, la ectasia urinaria, el reimplante ureteral o el reflujo vesicoureteral entre los diferentes subgrupos de pautas de actuación frente a las ITU en los pacientes que sí presentaron ITU después del trasplante. Ocurrieron en el 18,8% de los que recibieron antibiótico a demanda, en el 15,55% de los que recibieron antibiótico a demanda con D-manosa más proantocianidinas más ácido ursólico, el 11,1% en el grupo de antibiótico a demanda más profilaxis antibiótica, el 17,5% en el de profilaxis antibiótica, 19,8% en el de vacuna y el 18,4% en el de múltiples pautas de actuación ante la ITU.

5.4.Limitaciones.

El tratamiento y el seguimiento de los trasplantados renales se ha realizado siguiendo los estándares europeos y nacionales de práctica clínica en el trasplante renal. Sin embargo, las conclusiones deben ser tratadas con cautela dado el carácter retrospectivo y multicéntrico del estudio. El tiempo de seguimiento fue muy amplio al ser una serie retrospectiva que recoge historias clínicas de trasplantados renales desde el año 1984, sin embargo se ha priorizado investigar los episodios calificados como ITU y registrados en la historia clínica por un periodo de un año. Dado que nuestros pacientes por regla general han seguido las mismas pautas de actuación y seguimiento a pesar de llevarse a cabo el trasplante renal en diferentes hospitales, variables como el tiempo de cateterización vesical o ureteral y la profilaxis antibiótica prequirúrgica no se han analizado. El protocolo habitual fue dejar la sonda vesical durante 7 a 10 días postrasplante y se indicó la retirada del catéter doble J a los 21 a 30 días postrasplante.

En general, no se suelen tener en cuenta las causas víricas de ITU ante la sospecha clínica de la misma por su escasa frecuencia, por ello se encuentran infradiagnosticadas. En el seguimiento rutinario es un procedimiento habitual monitorizar citomegalovirus y virus BK. Sería interesante poder excluir causas víricas de infección en casos de ITU de repetición o ITU que no responde a antibióticos.

El diagnóstico de infección del tracto urinario (ITU) se ha realizado con la presencia de un urocultivo positivo sin tener en cuenta la sintomatología del paciente. Poder diferenciar la bacteriuria asintomática de la ITU sintomática (y dentro de esta clasificar en cistitis, uretritis, prostatitis, pielonefritis, etc.) ayudaría a un mejor tratamiento y disminución de las resistencias. En nuestro caso, los urocultivos se solicitaban en las revisiones rutinarias de los pacientes en las consultas externas o bien ante la clínica de disuria, fiebre, hematuria, polaquiuria o tenesmo. Los datos recogidos de las historias clínicas no permitieron diferenciar entre bacteriuria asintomática y distintos tipos de ITU sintomática. Esto refleja que en la práctica clínica diaria no es infrecuente el manejo del urocultivo positivo como una ITU, con el consecuente sobretamiento de los casos de bacteriuria asintomática. En el trasplantado renal a pesar de su condición de inmunosuprimido no se encuentra indicado el tratamiento de la bacteriuria asintomática después del postoperatorio temprano. Por otro lado, el abuso de tratamiento antimicrobiano conlleva selección de microorganismos resistentes, con la consecuente disminución de las posibilidades terapéuticas ante una infección sintomática. Esto ha llevado en algunos casos extremos a la ausencia total de antibióticos sensibles a microorganismos multiresistentes. La presencia de cepas multiresistentes se ha asociado a una estancia hospitalaria prolongada, mayores costes sanitarios y un aumento de la mortalidad (282). Por otro lado correlacionar los resultados del trasplante con las infecciones graves (bacteriemia, sepsis, etc.) mediante el registro de hemocultivos o parámetros analíticos podría darnos mayor información sobre la influencia de la ITU en el injerto. Es clave determinar que órgano está afectado por la infección urinaria ya que se ha detectado que la cistitis generalmente no afecta a la función renal pero sí lo hace la pielonefritis. El tratamiento de la pielonefritis debe ser más prolongado e incluso conlleva la hospitalización para el tratamiento inicial intravenoso hasta el resultado del urocultivo. Las cicatrices renales originadas por la pielonefritis pueden desembocar en insuficiencia renal (8), aunque no está aclarado su afecto a largo plazo. El efecto a largo plazo de las ITUr en la función del injerto o en la supervivencia tampoco ha sido aclarado(168). Por

tanto aunque nuestros datos muestran que la ITU no afecta a la función renal ni a la pérdida del injerto, se hace necesario estratificar a los pacientes en función del órgano afectado, de la repercusión sistémica en el paciente o si éste presenta o no ITU de repetición.

No se han reflejado las pruebas de imagen solicitadas a los pacientes con ITU de repetición ante la sospecha de una situación perpetuante o favorecedora de la misma. Las complicaciones urológicas como la estenosis ureterovesical o el reflujo vesicoureteral se han asociado clásicamente a mayores tasas de ITU en estos pacientes. Además en casos en los que se ha registrado un antecedente de ITU previa, la causa originaria podría haber recidivado (riñón poliquístico con quistes infectados, litiasis, pielonefritis de riñones nativos, etc.). Las causas obstructivas de ITU deben ser excluidas (flujimetría, estudio urodinámico, cistouretrografía miccional, etc.). Por otro lado se hace obligatorio la resolución de dichas situaciones predisponentes en estos pacientes para poder controlar la infección.

En nuestra muestra un 61,9% de los pacientes con ITU recibieron un tratamiento o profilaxis minoritaria pero que en su conjunto supone un gran volumen de la muestra. Este subgrupo fue el que mejores resultados en número de urocultivos positivos al año consiguió (1,69). Por lo que sería interesante para futuros trabajos desglosar las pautas de manejo en estos pacientes con el objetivo de sacar mayores conclusiones de estos datos. La falta de consenso de actuación ante la ITU de repetición adaptada a la amplia variedad de medidas profilácticas disponibles hoy en día provoca que existan pacientes con tratamientos muy diversos difícilmente comparables por su escaso número, como ha sido nuestro caso.

Otros factores que podrían influir en el manejo de la ITU como la cultura, la ocupación del paciente o el tipo de especialista que trata la ITU no han sido investigados, por lo que sería otro ámbito a explorar con el objetivo de completar el conocimiento que se tiene acerca de los factores influyentes en la ITU y poder controlar mejor esta enfermedad.

Las complicaciones urológicas como la ITU contribuyen a la morbilidad del trasplantado renal y a su calidad de vida. Sería recomendable utilizar cuestionarios de calidad de vida para ver cómo afecta esta situación a los pacientes y en concreto a los trasplantados

renales. Los pacientes que requieren múltiples ingresos por infecciones de repetición ven mermada su autosuficiencia y estado de ánimo requiriendo incluso medicación.

5.5. Futuras direcciones.

Se ha realizado un análisis descriptivo con el que se quieren resaltar algunos factores asociados a las infecciones urinarias en el trasplantado renal y la influencia de las medidas profilácticas usadas en la práctica habitual. Análisis más profundos para dilucidar los factores de riesgo de ITU, entre los que se destacan la edad de donante y receptor, el tiempo y tipo de diálisis, el índice de comorbilidad de Charlson, la técnica quirúrgica, el tipo de donante, los catéteres urinarios, la terapia de inducción, el rechazo agudo o crónico y el citomegalovirus; serían necesarios para conocer mejor la infección del tracto urinario y poder controlarla.

Existen numerosos artículos acerca del daño renal y la infección del tracto urinario con resultados muy dispares. Se ha definido la función del injerto en cuanto a la tasa de filtración glomerular estimada al año del trasplante según la fórmula de Colaboración Epidemiológica de la Enfermedad Renal Crónica (CKD-EPI), el nivel de creatinina plasmática y la proteinuria. La clasificación RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, and End-stage kidney disease) y la clasificación AKIN (Acute Kidney Injury Network) ayudan a definir y estratificar la severidad del daño renal agudo (332). Otros términos manejados en los diferentes estudios son la disfunción del injerto, la función retrasada del injerto y la pérdida del injerto. Dado el impacto de la ITU en el trasplantado renal con importantes costes sanitarios y repercusión sobre el paciente, establecer el verdadero impacto de la ITU en el trasplantado y en el injerto utilizando definiciones y clasificaciones estandarizadas debería ser un objetivo prioritario. Por otro lado, establecer la repercusión sobre el paciente y el injerto en función de las diferentes estrategias de tratamiento y profilaxis podría ayudar a la toma de decisiones en el manejo de la ITU en el trasplantado renal.

Dado que en los últimos años se ha avanzado considerablemente en el conocimiento de la patogenia y estrategias de prevención de las ITU de repetición, se deberían establecer protocolos de actuación para poder recomendar cada medida profiláctica a los candidatos ideales (autotratamiento, profilaxis antibiótica continua, antibiótica postcoital, aplicación

de estrógenos o lactobacilos tópicos vaginales, vacunas, manosa, arándanos, etc.). Los protocolos de profilaxis antimicrobiana y sobretodo no antimicrobiana podrían implementarse en función del tipo de riesgo de ITU; esto se podría establecer mediante la creación de nomogramas con los factores de riesgo ampliamente conocidos de ITU que estratifiquen a estos pacientes.

Aunque la mortalidad relacionada con la infección en el primer año postrasplante ha sido reducida a menos del 5%, estas complicaciones siguen siendo amenazas serias para el resultado exitoso del trasplante renal. La mortalidad debida a infecciones supone la segunda causa de fallecimiento después de las complicaciones cardiovasculares en los trasplantados renales (242). Los dos factores clave para el éxito de un trasplante de órgano son el control del rechazo y la prevención y tratamiento de las infecciones. Estos dos aspectos están muy relacionados y son imágenes en espejo el uno del otro (50). Por ello se requiere un seguimiento riguroso de la ITU con instauración de tratamiento cuando la clínica del paciente lo requiera, manejo de factores de riesgo modificables, ajuste de la terapia inmunosupresora si fuera necesario y realización de pruebas complementarias ante la presencia de ITU de repetición. Además en el trasplantado renal se deben tener en cuenta no sólo las infecciones bacterianas sino las víricas y las fúngicas. El desarrollo de las técnicas de caracterización de estos microorganismos más complejas como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) está permitiendo conocer mejor la patogenia de la ITU. Con el objetivo de mejorar el diagnóstico de la ITU y conocer mejor su pronóstico, se están desarrollando estudios basados en la patogénesis de los microorganismos como la detección de interleuquina (IL)-8, endotoxinas, niveles de CD4, niveles de complemento (C3 y C4), de inmunoglobulinas (Ig G) o de subpoblaciones linfocitarias de sangre periférica y linfocitos totales (154), (301), (300), (302), (303)El siguiente paso sería establecer que lugar tendrían estas herramientas en la práctica clínica diaria.

La situación ideal a la que se podría llegar en el futuro sería al reemplazo de los riñones con insuficiencia renal terminal por un órgano artificial que durase toda la vida y permitiese la autosuficiencia del paciente sin necesidad de inmunosupresión. El desarrollo de diferentes líneas de investigación como la de las células madre están evolucionando en esta dirección. Por otro lado, las técnicas de genética molecular están consiguiendo detectar pacientes susceptibles a determinados tratamientos y aquellos posiblemente no respondedores. Esto podría tener aplicación en los trasplantados renales

que presentan rechazo a pesar de la inmunosupresión adecuada, requiriendo mayores dosis de inmunosupresores y por tanto alcanzando un riesgo elevado de complicaciones infecciosas.

VI. CONCLUSIONES

1. 24.39% de pacientes trasplantados no presentan infección del tracto urinario alguna después del trasplante.

2. En los pacientes que presentan infección del tracto urinario después del trasplante, en un 14.83% de casos se indican pautas de profilaxis similares a las de las infección del tracto urinario de repetición en pacientes no trasplantados (grupos GA2, GA3, GA4 y GA5), mientras que un 23.22% se manejan con criterios de infección del tracto urinario esporádica.

3. Se indica más tratamiento antibiótico a demanda más profilaxis con antibiótico en pauta continua en pacientes trasplantados de edad más joven respecto a los de mayor edad.

El índice de masa corporal es inferior en GB1: pacientes que reciben antibiótico por sospecha de infección del tracto urinario por clínica irritativa sin confirmarse ni analítica ni microbiológicamente.

Los pacientes en los que se indica antibiótico a demanda más profilaxis continua de antibiótico son varones.

Las mujeres reciben más frecuentemente (66%) vacuna bacteriana polivalente frente a antibiótico a demanda (44%).

En exfumadores es más probable que no haya infección del tracto urinario post -trasplante (GB: 30%) a que las haya (GA: 19.06%).

En pacientes con infección del tracto urinario post – trasplante hay alta prevalencia de hipertensión arterial, con diferencias entre los diferentes grupos de manejo de las infección del tracto urinario: vacuna polibacteriana (98.76%), antibiótico a demanda (80.24%), antibiótico continuo en pauta supresiva (69.84%), estrategias diversas (66.66%), antibiótico a demanda más profilaxis antibiótica continua (44.44%) y por último, inferior en antibiótico a demanda más manosa (17.77%).

4. En los pacientes que presentan infección del tracto urinario post-trasplante (GA) es más frecuente la infección del tracto urinario pre-trasplante (14.26%) frente a los que no presentan infección del tracto urinario post – trasplante (GB:2.22%).

La vacuna bacteriana polivalente elaborada se indica en pacientes en los que se prevee un mayor riesgo de presentar infección o infección complicada. Es clave diferenciar los conceptos de infección del tracto urinario, entendida como bacteriuria significativa más clínica, frente al concepto de bacteriuria significativa asintomática.

5. En términos globales, no hay diferencias en el pronóstico de la función del injerto entre los pacientes con infección del tracto urinario o sin infección del tracto urinario después del trasplante. Se pierden 2.65% de injertos en GA y 2.66% en GB.

No hay diferencias en el pronóstico de la función del injerto entre los diferentes subgrupos de pautas de actuación frente a las infección del tracto urinario en los pacientes que sí presentaron infección del tracto urinario después del trasplante. La tasa de pérdida es de: 2.77% con antibiótico a demanda, 2.22% con antibiótico a demanda más manosa, 0% con antibiótico a demanda más profilaxis antibiótica continua, 2.17% con antibiótico continuo en pauta supresiva, 2.46% con vacuna polibacteriana y 2.66% con estrategias diversas.

6. Respecto a la epidemiología de los microorganismos que se identifican en la infección del tracto urinario post - trasplante, hay más E. coli en los pacientes en los que se indica el antibiótico a demanda (58%) frente a los que realizan profilaxis antibiótica continua (41%).

Aunque hay menos E. coli en el grupo que utiliza antibiótico a demanda (58%) que en el grupo que recibe vacuna polibacteriana (98%), es superior la proporción de E. coli BLEE cuando reciben el antibiótico (10.8%) frente a la vacuna (0%).

En el grupo que recibe vacuna bacteriana polivalente profiláctica no se identifican Cándidas ni tampoco E. coli BLEE.

VII. BIBLIOGRAFÍA

Bibliografía

1. Naber K, Schaeffer A, Hynes C, Matsumoto T, Shoskes D, Bjerklund-Johansen T. EAU/International Consultation on Urological Infections. EAU Guidelines. 2010;674-5.
2. Nickel JC. Management of urinary tract infections: historical perspective and current strategies: Part 2--Modern management. *The Journal of urology*. 2005;173(1):27-32.
3. Nickel C. Management of Urinary Tract Infections: Historical Perspective and Current strategies: Part I--Before antibiotics. *The Journal of urology*. 2005;173:21-6.
4. Ejrnaes K. Bacterial Characteristics of Importance for Recurrent Urinary Tract Infections Caused by *Escherichia coli*. *Dan Med Bull*. 2011;58(4).
5. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nat Rev Urol* 2010;7:653-60.
6. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *American journal of infection control*. 2008;36(5):309-32.
7. Bass PF, 3rd, Jarvis JA, Mitchell CK. Urinary tract infections. *Prim Care*. 2003;30(1):41-61.
8. Funfstuck R, Ott U, Naber KG. The interaction of urinary tract infection and renal insufficiency. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;28(1):14.
9. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund-Johansen T, Çek H, Pickard R, Tenke P, et al. Guidelines on Urological Infections. *Urology EAO*, editor. Arhein, Netherland: European Association of Urology; 2014. 108 p.
10. Griebing T. Urinary tract infection in women. In: Litwin M, Saigal C, editors. *Urologic Diseases in America* NIH publication 07-5512. Washington, D.C.: Public Health Service, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.; 2007. p. 587-619.
11. Schito GC, Naber KG, Botto H, Palou J, Mazzei T, Gualco L, et al. The ARES study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;34(5):407-13.
12. Kumar S, Dave A, Wolf B, Lerma EV. Urinary tract infections. *Dis Mon*. 2015;61(2):45-59.
13. Andreu A, Planells I. Etiología de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad y resistencia de *Escherichia coli* a los antimicrobianos de primera línea. Estudio nacional multicéntrico. *Med Clin (Barc)*. 2008;130:481-6.
14. Rowe TA, Juthani-Mehta M. Diagnosis and management of urinary tract infection in older adults. *Infect Dis Clin North Am*. 2014;28(1):75-89.
15. Huertos N, Maria A. ACTUALIDAD EN URGENCIAS UROLÓGICAS. . MF Lorenzo Gómez ed. Lorenzo-Gómez© M, editor. Salamanca2014 Depósito legal: S,591-2014.
16. Maki DG, Tambyah PA. Engineering out the risk for infection with urinary catheters. *Emerging infectious diseases*. 2001;7(2):342-7.
17. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med*. 2002;113 Suppl 1A:5S-13S.
18. Mazzulli T. Resistance trends in urinary tract pathogens and impact on management. *The Journal of urology*. 2002;168(4 Pt2):1720-2.

19. Medical-Products-Agency-Sweden. UVI – nedre urinvägsinfektioner hos kvinnor [UTI – lower urinary tract infections in females]. . The Medical Products Agency, Sweden 2007;18(2).
20. Angulo J. Puedes vivir sin Cistitis. Ediciones, editor: Ed. Luzán; 2008.
21. Corral L, Arévalo G, Modejar P. Recomendaciones prácticas para el diagnóstico y tratamiento de la infección urinaria en el adulto (I). . Galicia Clínica. 2013;74(3):115-25.
22. Lorenzo-Gomez MF, Padilla-Fernandez B, Garcia-Cenador MB, Virseda-Rodriguez AJ, Martin-Garcia I, Sanchez-Escudero A, et al. Comparison of sublingual therapeutic vaccine with antibiotics for the prophylaxis of recurrent urinary tract infections. *Front Cell Infect Microbiol.* 2015;5:50.
23. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nat Rev Urol.* 2010;7(12):653-60.
24. Corral LC, Arevalo GB, Mondéjar PL. Recomendaciones prácticas para el diagnóstico y tratamiento de la Infección urinaria en el adulto. *Galicia Clin.* 2013;74((3):):115-25.
25. Corral LC, Arevalo GB, Mondéjar PL. Recomendaciones prácticas para el diagnóstico y tratamiento de la Infección urinaria en el adulto. *Galicia Clin.* 2013;74((3):):115-25.
26. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13(5):269-84.
27. Moreno E, Andreu A, Pigrau C, Kuskowski MA, Johnson JR, Prats G. Relationship between *Escherichia coli* strains causing acute cystitis in women and the fecal *E. coli* population of the host. *J Clin Microbiol.* 2008;46(8):2529-34.
28. Schaeffer A. Campbell. *Urología.* Panamericana E, editor. Buenos Aires 2004.
29. Huertos AMN. ACTUALIDAD EN URGENCIAS UROLÓGICAS. Salamanca 2014. Cap.6). Gómez. EML, editor. Salamanca 2014.
30. Fuster A, Jiménez-Cruz J. Terminología y etiopatogenia de las infecciones urinarias. In: Broseta E, Jiménez-Cruz J, editors. *Infección Urinaria.* Madrid: Aula Médica; 1999. p. 1-10.
31. Zaffanello M, Malerba G, Cataldi L, Antoniazzi F, Franchini M, Monti E, et al. Genetic risk for recurrent urinary tract infections in humans: a systematic review. *J Biomed Biotechnol.* 2010;2010:321082.
32. Reid G, Sobel JD. Bacterial adherence in the pathogenesis of urinary tract infection: a review. *Reviews of infectious diseases.* 1987;9(3):470-87.
33. Roberts JA. Tropism in bacterial infections: urinary tract infections. *The Journal of urology.* 1996;156(5):1552-9.
34. Warren JW, Mobley HL, Hebel JR, Trifillis AL. Cytolethality of hemolytic *Escherichia coli* to primary human renal proximal tubular cell cultures obtained from different donors. *Urology.* 1995;45(4):706-10.
35. Mostafavi M, Stein PC, Parsons CL. Production of soluble virulence factor by *Escherichia coli*. *The Journal of urology.* 1995;153(5):1441-3.
36. Jimenez Cruz JF, Broseta E, Gobernado M. [Urinary infection]. *Actas Urol Esp.* 2002;26(8):563-73.
37. O'Brien VP, Hannan TJ, Nielsen HV, Hultgren SJ. Drug and Vaccine Development for the Treatment and Prevention of Urinary Tract Infections. *Microbiology spectrum.* 2016;4(1).
38. Rice JC, Peng T, Spence JS, Wang HQ, Goldblum RM, Corthesy B, et al. Pyelonephritic *Escherichia coli* expressing P fimbriae decrease immune response of the

mouse kidney. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN. 2005;16(12):3583-91.

39. Masajtis-Zagajewska A, Nowicki M. New markers of urinary tract infection. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2017;471:286-91.

40. Andreu A, Cacho J, Coira A, Lepe J. *Procedimientos en Microbiología Clínica*. Cercenado E, Cantón R, editors. Madrid: SEIMC; 2010.

41. Rabanaque G, Cano A, García C, Lama C, López A, Redondo J. Infecciones del tracto urinario. . In: *Comunitaria SEDMFy*, editor. *Manual de enfermedades infecciosas*. Barcelona: Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria; 2010. p. 155-86.

42. O'Brien VP, Hannan TJ, Schaeffer AJ, Hultgren SJ. Are you experienced? Understanding bladder innate immunity in the context of recurrent urinary tract infection. *Curr Opin Infect Dis*. 2015;28(1):97-105.

43. Parsons C. Pathogenesis of urinary tract infections. Bacterial adherence, bladder defense mechanism. *The Urologic clinics of North America*. 1986;13:563-8.

44. Dalet F, del-Río G. Patogenia de las infecciones urinarias. In: Dalet F, del-Río G, editors. *Infecciones urinarias*. Barcelona: ENE Publicidad SA; 1997. p. 223-61.

45. Schaeffer A. Infecciones urinarias. . *Campbell Urologia*. 8va. Buenos Aires. ed2004. p. 559.

46. Grabe M, Bjerklund-Johansen T, Botto H, Çek M, Naber K, Tenke P, et al. Guidelines on Urological Infections. *European Association of Urology Guidelines*. ArnHem, The Netherlands 2012. p. 110.

47. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, Colgan R, Geerlings SE, Rice JC, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2010;50(5):625-63.

48. Roberts JA, Kaack MB, Baskin G, Svenson SB. Prevention of renal scarring from pyelonephritis in nonhuman primates by vaccination with a synthetic Escherichia coli serotype O8 oligosaccharide-protein conjugate. *Infect Immun*. 1993;61(12):5214-8.

49. Andreu-Domingo A, Cacho J, Coira-Nieto A, Lepe-Jimenez J. Diagnóstico microbiológico de las infecciones del tracto urinario. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(1):52-7.

50. Gupta RK. Opportunistic infections in renal allograft recipients. *Transplantation proceedings*. 2007;39(3):731-3.

51. Tandogdu Z, Cai T, Koves B, Wagenlehner F, Bjerklund-Johansen TE. Urinary Tract Infections in Immunocompromised Patients with Diabetes, Chronic Kidney Disease, and Kidney Transplant. *European urology focus*. 2016;2(4):394-9.

52. Bjerklund-Johansen T, Botto H, Cek M, Grabe M. Critical review of current definitions of urinary tract infections and proposal of an ESU/ESIU classification system. . *Internat J Antimicrob Agents*. 2011;385:64-70.

53. Hooton TM, Stamm WE. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am*. 1997;11(3):551-81.

54. Cotran R, Kumar V, Robbins S. Robbins pathologic basis of disease. Cotran R, Kumar V, Robbins S, editors. Philadelphia, USA: Saunders; 1989.

55. Bradbury SM. Collection of urine specimens in general practice: to clean or not to clean? *The Journal of the Royal College of General Practitioners*. 1988;38(313):363-5.

56. Lifshitz E, Kramer L. Outpatient urine culture: does collection technique matter? *Arch Intern Med*. 2000;160(16):2537-40.

57. Corral LC, Arevalo GB, Mondéjar PL. Recomendaciones prácticas para el diagnóstico y tratamiento de la Infección urinaria en el adulto. *Galicia Clin.* 2013;74(3):115-25.
58. Fihn SD. Clinical practice. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *The New England journal of medicine.* 2003;349(3):259-66.
59. Kunin C. Detection, prevention and management. 5th edition ed. Kunin C, editor. Philadelphia, USA: Lea & Febiger.; 1997.
60. Shoff W, Green-McKenzie J, Edwards C, Behrman A, Shepherd S. Acute Pyelonephritis. 2010 [
61. Rubin RH, Shapiro ED, Andriole VT, Davis RJ, Stamm WE. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. *Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 1992;15 Suppl 1:S216-27.
62. Martínez R, Reina C, Perez MG. Pielonefritis. . M. García Perez ECME, editor. Madrid2002.
63. Velasco A. Infección urinaria. Busto. Fd, editor. Valladolid: Universidad de Valladolid. Secretariado de Publicaciones e Intercambio Editorial. ; 2004.
64. Vazquez JC, Villar J. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2000(3):CD002256.
65. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2005;40(5):643-54.
66. Harding GK, Zhanel GG, Nicolle LE, Cheang M. Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. *The New England journal of medicine.* 2002;347(20):1576-83.
67. Mims AD, Norman DC, Yamamura RH, Yoshikawa TT. Clinically inapparent (asymptomatic) bacteriuria in ambulatory elderly men: epidemiological, clinical, and microbiological findings. *J Am Geriatr Soc.* 1990;38(11):1209-14.
68. Lewis R, Carrion H, Lockhart J, Politano V. Significance of asymptomatic bacteriuria in neurogenic bladder disease. *Urology.* 1984;23(4):343-7.
69. Sobel JD, Kauffman CA, McKinsey D, Zervos M, Vazquez JA, Karchmer AW, et al. Candiduria: a randomized, double-blind study of treatment with fluconazole and placebo. *The National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2000;30(1):19-24.
70. Andreu A. Procedimientos en Microbiología clínica. Recomendaciones de la Sociedad española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Cercenado E, Cantón R, editors. Madrid2010 SEIMC.
71. Seoane S, Montoto A. Complicaciones de la vejiga neurógena. Lesión medular y vejiga neurógena. . ArsXXI E, editor. Barcelona2005.
72. Budia A, Jimenez-Cruz J. Infección urinaria en el paciente sondado. E Broseta JJ Cruz ed. urinaria. I, editor. Madrid1999.
73. Huertos N, Maria A. ACTUALIDAD EN URGENCIAS UROLÓGICAS. MF Lorenzo Gómez ed. Lorenzo-Gómez© M, editor. Salamanca2014 Depósito legal: S,591-2014.
74. Sharifi R, Geckler R, Childs S. Treatment of urinary tract infections: selecting an appropriate broad-spectrum antibiotic for nosocomial infections. *Am J Med.* 1996;100(6A):76S-82S.

75. Vidal E, Cervera C, Cordero E, Arminanzas C, Carratala J, Cisneros JM, et al. Management of urinary tract infection in solid organ transplant recipients: Consensus statement of the Group for the Study of Infection in Transplant Recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) and the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33(10):679.e1-.e21.
76. Campbell-Walsh, A W. *Urología 9ªed.* In: Panamericana M, editor.2008. p. 304-29.
77. Al-Madboly L, Gheida S. Case Report of Urethritis in a Male Patient Infected with Two Different Isolates of Multiple Drug-Resistant *Neisseria gonorrhoeae*. *Frontiers in medicine.* 2017;4:194.
78. Ejrnaes K. Bacterial characteristics of importance for recurrent urinary tract infections caused by *Escherichia coli*. *Dan Med Bull.* 2011;58(4):B4187.
79. NKUDIC. Urinary Tract Infections in Adults. The National Kidney and Urologic Diseases Information Clearinghouse (NKUDIC) NIH Publication. 2011;12:2097.
80. Lecomte F, Allaert F. Single-dose treatment of cystitis with fosfomicin trometamol (Monuril): analysis of 15 comparative trials on 2,048 patients. . *Giorn It Ost Gin.* 1997;19:399-404.
81. Nicolle LE. Pivmecillinam in the treatment of urinary tract infections. *The Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2000;46 Suppl 1:35-9; discussion 63-5.
82. Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women. *Arch Intern Med.* 2007;167(20):2207-12.
83. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 1999;29(4):745-58.
84. Gupta K, Stamm WE. Outcomes associated with trimethoprim/sulphamethoxazole (TMP/SMX) therapy in TMP/SMX resistant community-acquired UTI. *Int J Antimicrob Agents.* 2002;19(6):554-6.
85. Rafalsky V, Andreeva I, Rjabkova E. Quinolones for uncomplicated acute cystitis in women. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2006(3):CD003597.
86. Bonkat G, Pickard R, Bartoletti R, Bruyere F, Geerlings S, Wagenlehner F. Guidelines on urological infections. EAU guidelines European Association of Urology. 2017.
87. Nicolle LE. A practical guide to the management of complicated urinary tract infection. *Drugs.* 1997;53(4):583-92.
88. Wells W, Woods G, Jiang Q, Gesser R. Treatment of complicated urinary tract infection in adults: combined analysis of two randomized, double-blind, multicentre trials comparing ertapenem and ceftriaxone followed by an appropriate oral therapy. . *The Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2004;53(sUPPL 2):67-74.
89. Rubin R, Shapiro E, Andriole V, Davis R, Stamm W. General guidelines for the evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. Norrby S, editor. Taufkirchen, Germany: The European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 1993. 294-310 p.
90. ECDC. Multidrug antibiotic resistance increasing in Europe. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) 2005-2013 and ECfDPaC (ECDC) [Internet]. 2012.

91. de Lusignan S, Correa A, Pathirannehelage S, Byford R, Yonova I, Elliot AJ, et al. RCGP Research and Surveillance Centre Annual Report 2014-2015: disparities in presentations to primary care. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*. 2017;67(654):e29-e40.
92. Gupta K, Trautner B. Diagnosis and management of recurrent urinary tract infections in non-pregnant women. 2013:346.
93. Segurado-Toston O. Infecciones agudas del tracto urinario. In: Gómez©. ML, editor. *ACTUALIDAD EN URGENCIAS UROLÓGICAS*. Salamanca 2014. p. 65-77.
94. Lichtenberger P, Hooton TM. Antimicrobial prophylaxis in women with recurrent urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;38 Suppl:36-41.
95. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am*. 2014;28(1):1-13.
96. Franco AV. Recurrent urinary tract infections. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2005;19(6):861-73.
97. Valdevenito J. Infeccion urinaria recurrente en la mujer. *Rev Chil Infect*. 2008;25(4):268-76.
98. Stapleton AE. Urinary tract infection pathogenesis: host factors. *Infect Dis Clin North Am*. 2014;28(1):149-59.
99. Barber AE, Norton JP, Spivak AM, Mulvey MA. Urinary tract infections: current and emerging management strategies. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013;57(5):719-24.
100. Geerlings SE, Beerepoot MA, Prins JM. Prevention of recurrent urinary tract infections in women: antimicrobial and nonantimicrobial strategies. *Infect Dis Clin North Am*. 2014;28(1):135-47.
101. Hooton T. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob*. 2001;17(4):259-68.
102. Agencia-Española-de-Medicamentos-y-Productos-Sanitarios-(AEMPS). Nitrofurantoina (Furantoina®): nuevas restricciones de uso. In: Ministerio de Sanidad y AS, editor. *Agencia-Española-de-Medicamentos-y-Productos-Sanitarios-(AEMPS) Categoría: MEDICAMENTOS DE USO HUMANO, SEGURIDAD*. Madrid, España.: Gobierno de España; 2016.
103. Schaeffer AJ, Stuppy BA. Efficacy and safety of self-start therapy in women with recurrent urinary tract infections. *The Journal of urology*. 1999;161(1):207-11.
104. O'Brien VP, Hannan TJ, Nielsen HV, Hultgren SJ. Drug and vaccine development for the treatment and prevention of urinary tract infections. *Microbiology spectrum*. 2016;4(1).
105. Beerepoot MA, Geerlings SE, van Haarst EP, van Charante NM, ter Riet G. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The Journal of urology*. 2013;190(6):1981-9.
106. Bauer HW, Rahlfs VW, Lauener PA, Blessmann GS. Prevention of recurrent urinary tract infections with immuno-active E. coli fractions: a meta-analysis of five placebo-controlled double-blind studies. *Int J Antimicrob Agents*. 2002;19(6):451-6.
107. Osset J, Bartolome RM, Garcia E, Andreu A. Assessment of the capacity of *Lactobacillus* to inhibit the growth of uropathogens and block their adhesion to vaginal epithelial cells. *The Journal of infectious diseases*. 2001;183(3):485-91.
108. Anukam KC, Osazuwa E, Osemene GI, Ehigiagbe F, Bruce AW, Reid G. Clinical study comparing probiotic *Lactobacillus* GR-1 and RC-14 with metronidazole vaginal

- gel to treat symptomatic bacterial vaginosis. *Microbes and infection / Institut Pasteur*. 2006;8(12-13):2772-6.
109. Hisano M, Bruschini H, Nicodemo AC, Srougi M. Cranberries and lower urinary tract infection prevention. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(6):661-8.
 110. Jepson R, Craig J, Williams G. Cranberry products and prevention of urinary tract infections. *Jama*. 2013;310(13):1395-6.
 111. Kranjčec B, Papes D, Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World journal of urology*. 2014;32(1):79-84.
 112. Mardersbacher H, Ophoven AV, A Van Kerrebroeck. GAG Layer Replenishment Therapy for Chronic Forms of Cystitis with Intravesical Glycosaminoglycans. . A Review *Neurourol Urodynam*. 2013;32:9-18.
 113. Damiano R, Quarto G, Bava I, Ucciero G, De Domenico R, Palumbo MI, et al. Prevention of recurrent urinary tract infections by intravesical administration of hyaluronic acid and chondroitin sulphate: a placebo-controlled randomised trial. *European urology*. 2011;59(4):645-51.
 114. Cicione A, Cantiello F, Ucciero G, Salonia A, Torella M, De Sio M, et al. Intravesical treatment with highly-concentrated hyaluronic acid and chondroitin sulphate in patients with recurrent urinary tract infections: Results from a multicentre survey. *Can Urol Assoc J*. 2014;8(9-10):E721-7.
 115. Laguna P, del Carmen M. Nivel de información, opinión y actitudes personales de los estudiantes de ciencias sociales y de la salud de la Universidad de Castilla La Mancha (Campus de Ciudad Real) ante la donación y el trasplante de órganos. 2015.
 116. Kuss R, Bourget P. El hallazgo del siglo. Del trasplante de tejidos al trasplante de órganos. El riñón en primer lugar. In: Sandoz L, editor. Una historia ilustrada del trasplante de órganos. Rueil-Malmaison, Francia1992. p. 24-75.
 117. Fernández BP. Sección Urología. In: Gómez JMNYML, editor. Trasplante renal En Nefrourología. Salamanca2013. p. 809-27.
 118. R. Kuss, Bourget P. Mitos y leyendas. In: Sandoz L, editor. Una historia ilustrada del trasplante de órganos. Rueil-Malmaison, Francia1992. p. 8-24.
 119. M. Crespo, Oppenheimer F. Historia del trasplante de órganos: trasplante renal y otros trasplantes. Siglo XXI, Historia de la inmunosupresión en el trasplante de órganos. Madrid 2005. p. 25-41.
 120. Barker CF, Markmann JF. Historical overview of transplantation. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3(4):a014977.
 121. Martín MG, Buitron JMG. Trasplante renal. In: SA GAM, editor.2000. p. 7.
 122. Perez Albacete M. [Chronological evolution of the renal transplant in Spain]. *Actas Urol Esp*. 2006;30(8):735-48.
 123. Kuss R, Teinturier J, Milliez P. [Some attempts at kidney transplantation in man]. *Memoires Academie de chirurgie (France)*. 1951;77(22-24):755-64.
 124. Birkeland SA. [The history of transplantation]. *Dansk medicinhistorisk arbog*. 1999:163-85.
 125. Politano VA, Leadbetter WF. An operative technique for the correction of vesicoureteral reflux. *The Journal of urology*. 1958;79(6):932-41.
 126. Gregoir W. [THE SURGICAL TREATMENT OF CONGENITAL VESICO-URETERAL REFLUX]. *Acta chirurgica Belgica*. 1964;63:431-9.
 127. Jaurretche SP, Cabrera G. Evaluación pre trasplante renal en el paciente con Enfermedad de Fabry. *Diálisis y Trasplante*. 2016;37(2):9-17.
 128. Pérez Albacete M. Evolución cronológica del trasplante renal en España. *Actas Urológicas Españolas*. 2006;30(8):735-46.

129. Organización-Nacional-de-Trasplantes. Ley 30/1979 y el Real Decreto 426/1980 que desarrollaba la ley de trasplantes. In: Ministerio de Sanidad SSeI, editor. Madrid, España.: Gobierno de España.; 2017.
130. Saran R, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LY, Albertus P, Ayanian J, et al. US Renal Data System 2016 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2017;69(3 Suppl 1):A7-a8.
131. Hart A, Smith JM, Skeans MA, Gustafson SK, Stewart DE, Cherikh WS, et al. OPTN/SRTR 2015 Annual Data Report: Kidney. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2017;17 Suppl 1:21-116.
132. Abramowicz D, Cochat P, Claas FH, Heemann U, Pascual J, Dudley C, et al. European Renal Best Practice Guideline on kidney donor and recipient evaluation and perioperative care. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2015;30(11):1790-7.
133. Talbot-Wright R, Carretero P. Manual de cirugía del trasplante renal. Editorial Médica Panamericana. 1995.
134. Barba J, Zudaire JJ, Robles JE, Rosell D, Berian JM, Pascual I. Complications of kidney transplantation with grafts from expanded criteria donors. *World journal of urology*. 2013;31(4):893-900.
135. Caballero Martínez A. Estrategias de enfermería en el proceso de donación de órganos. 2015.
136. García de Jalón Martínez A, Pascual Regueiro D, Trivez Boned M, Sancho Serrano C, Mallén Mateo E, Gil Martínez P, et al. Trasplante renal: técnica y complicaciones. *Actas Urol Esp*. 2003:26-31.
137. Benjamens S, Glaudemans AW, Berger SP, Slart RH, Pol RA. Have we forgotten imaging prior to and after kidney transplantation? *European radiology*. 2018:1-5.
138. Sui W, Lipsky MJ, Matulay JT, Robins DJ, Onyeji IC, James MB, et al. Timing and Predictors of Early Urologic and Infectious Complications After Renal Transplant: An Analysis of a New York Statewide Database. *Experimental and clinical transplantation : official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation*. 2017.
139. Englesbe MJ, Dubay DA, Gillespie BW, Moyer AS, Pelletier SJ, Sung RS, et al. Risk factors for urinary complications after renal transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2007;7(6):1536-41.
140. Streeter EH, Little DM, Cranston DW, Morris PJ. The urological complications of renal transplantation: a series of 1535 patients. *BJU international*. 2002;90(7):627-34.
141. Neri F, Tsivian M, Coccolini F, Bertelli R, Cavallari G, Nardo B, et al. Urological complications after kidney transplantation: experience of more than 1,000 transplantations. *Transplantation proceedings*. 2009;41(4):1224-6.
142. Zavos G, Pappas P, Karatzas T, Karidis NP, Bokos J, Stravodimos K, et al. Urological complications: analysis and management of 1525 consecutive renal transplantations. *Transplantation proceedings*. 2008;40(5):1386-90.
143. Gozdowska J, Czerwinska M, Chabros L, Mlynarczyk 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. *Transplantation proceedings*. 2016;48(5):1580-9.

144. Bahrami A, Shams SF, Eidgahi ES, Lotfi Z, Sheikhi M, Shakeri S. Epidemiology of Infectious Complications in Renal Allograft Recipients in the First Year After Transplant. *Experimental and clinical transplantation : official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation*. 2017;15(6):631-5.
145. Saemann M, Horl WH. Urinary tract infection in renal transplant recipients. *European journal of clinical investigation*. 2008;38 Suppl 2:58-65.
146. Ak O, Yildirim M, Kucuk HF, Gencer S, Demir T. Infections in renal transplant patients: risk factors and infectious agents. *Transplantation proceedings*. 2013;45(3):944-8.
147. Karakayali H, Emiroglu R, Arslan G, Bilgin N, Haberal M. Major infectious complications after kidney transplantation. *Transplantation proceedings*. 2001;33(1-2):1816-7.
148. Illesy L, Szabo-Pap M, Toth F, Zadori G, Zsom L, Asztalos L, et al. Bacterial Infections After Kidney Transplantation: A Single-Center Experience. *Transplantation proceedings*. 2016;48(7):2540-3.
149. Pourmand G, Salem S, Mehra A, Taherimahmoudi M, Ebrahimi R, Pourmand MR. Infectious complications after kidney transplantation: a single-center experience. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society*. 2007;9(4):302-9.
150. Sousa SR, Galante NZ, Barbosa DA, Pestana JO. [Incidence of infectious complications and their risk factors in the first year after renal transplantation]. *Jornal brasileiro de nefrologia : 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia*. 2010;32(1):75-82.
151. Vidal E, Torre-Cisneros J, Blanes M, Montejo M, Cervera C, Aguado JM, et al. Bacterial urinary tract infection after solid organ transplantation in the RESITRA cohort. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society*. 2012;14(6):595-603.
152. Parasuraman R, Julian K. Urinary tract infections in solid organ transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2013;13 Suppl 4:327-36.
153. Valera B, Gentil MA, Cabello V, Fijo J, Cordero E, Cisneros JM. Epidemiology of urinary infections in renal transplant recipients. *Transplantation proceedings*. 2006;38(8):2414-5.
154. de Souza RM, Olsburgh J. Urinary tract infection in the renal transplant patient. *Nature clinical practice Nephrology*. 2008;4(5):252-64.
155. Martinez-Marcos F, Cisneros J, Gentil M, Algarra G, Pereira P, Aznar J, et al. Prospective study of renal transplant infections in 50 consecutive patients. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 1994;13(12):1023-8.
156. Goya N, Tanabe K, Iguchi Y, Oshima T, Yagisawa T, Toma H, et al. Prevalence of urinary tract infection during outpatient follow-up after renal transplantation. *Infection*. 1997;25(2):101-5.
157. Golebiewska JE, Debska-Slizien A, Rutkowski B. Urinary tract infections during the first year after renal transplantation: one center's experience and a review of the literature. *Clinical transplantation*. 2014;28(11):1263-70.
158. Sqalli TH, Laboudi A, Arrayhani M, Benamar L, Amar Y, Ouzeddoun N, et al. Urinary tract infections in renal allograft recipients from living related donors. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia*. 2008;19(4):551-3.

159. Tolckoff-Rubin NE, Rubin RH. The infectious disease problems of the diabetic renal transplant recipient. *Infect Dis Clin North Am.* 1995;9(1):117-30.
160. Chuang P, Parikh CR, Langone A. Urinary tract infections after renal transplantation: a retrospective review at two US transplant centers. *Clinical transplantation.* 2005;19(2):230-5.
161. Capocasale E, De Vecchi E, Mazzoni MP, Dalla Valle R, Pellegrino C, Ferretti S, et al. Surgical site and early urinary tract infections in 1000 kidney transplants with antimicrobial perioperative prophylaxis. *Transplantation proceedings.* 2014;46(10):3455-8.
162. Rizvi SJ, Chauhan R, Gupta R, Modi P. Significance of pretransplant urinary tract infection in short-term renal allograft function and survival. *Transplantation proceedings.* 2008;40(4):1117-8.
163. 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. *American journal of infection control.* 2016;44(11):1261-8.
164. Pelle 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. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons.* 2007;7(4):899-907.
165. 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. *Clinical transplantation.* 2006;20(4):401-9.
166. Lee JR, Bang H, Dadhania D, Hartono C, Aull MJ, Satlin M, et al. Independent risk factors for urinary tract infection and for subsequent bacteremia or acute cellular rejection: a single-center report of 1166 kidney allograft recipients. *Transplantation.* 2013;96(8):732-8.
167. Charfeddine K, Zaghden S, Kharrat M, Kamoun K, Jarraya F, Hachicha J. Infectious complications in kidney transplant recipients: a single-center experience. *Transplantation proceedings.* 2005;37(6):2823-5.
168. Mitra S, Alangaden GJ. Recurrent urinary tract infections in kidney transplant recipients. *Current infectious disease reports.* 2011;13(6):579-87.
169. 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. *Experimental and clinical transplantation : official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation.* 2017;15(2):157-63.
170. Silva C, Afonso N, Macario F, Alves R, Mota A. Recurrent urinary tract infections in kidney transplant recipients. *Transplantation proceedings.* 2013;45(3):1092-5.
171. Simon DM, Levin S. Infectious complications of solid organ transplantations. *Infect Dis Clin North Am.* 2001;15(2):521-49.
172. Leal R, Pinto H, Galvao A, Rodrigues L, Santos L, Romaozinho C, et al. Early Rehospitalization Post-Kidney Transplant Due to Infectious Complications: Can We Predict the Patients at Risk? *Transplantation proceedings.* 2017;49(4):783-6.
173. Meneguetti MG, Pereira MF, Bellissimo-Rodrigues F, Garcia TM, Saber LT, Nardim ME, et al. Study of the risk factors related to acquisition of urinary tract infections in patients submitted to renal transplant. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* 2015;48(3):285-90.
174. Kroth LV, Barreiro FF, Saitovitch D, Traesel MA, d'Avila DO, Poli-de-Figueiredo CE. Acute Graft Pyelonephritis Occurring up to 30 Days After Kidney

Transplantation: Epidemiology, Risk Factors, and Survival. *Transplantation proceedings*. 2016;48(7):2298-300.

175. Ooms L, J IJ, Voor In 't Holt A, Betjes M, Vos M, Terkivatan T. Urinary Tract Infections After Kidney Transplantation: A Risk Factor Analysis of 417 Patients. *Annals of transplantation*. 2017;22:402-8.

176. 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 nephrology*. 2017;18(1):164.

177. 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. *The Journal of hospital infection*. 2006;63(2):117-23.

178. Leylabadlo HE, Kafil HS, Yousefi M, Aghazadeh M, Asgharzadeh M. Persistent infection with metallo-beta-lactamase and extended spectrum beta-lactamase producer *Morganella morganii* in a patient with urinary tract infection after kidney transplantation. *Journal of natural science, biology, and medicine*. 2016;7(2):179-81.

179. Munoz P. Management of urinary tract infections and lymphocele in renal transplant recipients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2001;33 Suppl 1:S53-7.

180. Nanmoku K, Ishikawa N, Kurosawa A, Shimizu T, Kimura T, Miki A, et al. Clinical characteristics and outcomes of adenovirus infection of the urinary tract after renal transplantation. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society*. 2016;18(2):234-9.

181. Snyder JJ, Israni AK, Peng Y, Zhang L, Simon TA, Kasiske BL. Rates of first infection following kidney transplant in the United States. *Kidney international*. 2009;75(3):317-26.

182. Ezzatzadegan S, Chen S, Chapman JR. Invasive fungal infections after renal transplantation. *International journal of organ transplantation medicine*. 2012;3(1):18-25.

183. Santos T, Aguiar B, Santos L, Romaozinho C, Tome R, Macario F, et al. Invasive Fungal Infections After Kidney Transplantation: A Single-center Experience. *Transplantation proceedings*. 2015;47(4):971-5.

184. Mahmoud KM, Sobh MA, El-Agroudy AE, Mostafa FE, Baz ME, Shokeir AA, et al. Impact of schistosomiasis on patient and graft outcome after renal transplantation: 10 years' follow-up. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2001;16(11):2214-21.

185. Rani A, Ranjan R, McGee HS, Andropolis KE, Panchal DV, Hajjiri Z, et al. Urinary microbiome of kidney transplant patients reveals dysbiosis with potential for antibiotic resistance. *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine*. 2017;181:59-70.

186. Schmaldienst S, Dittrich E, Horl WH. Urinary tract infections after renal transplantation. *Current opinion in urology*. 2002;12(2):125-30.

187. Kamath NS, John GT, Neelakantan N, Kirubakaran MG, Jacob CK. Acute graft pyelonephritis following renal transplantation. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society*. 2006;8(3):140-7.

188. Fiorante S, Fernandez-Ruiz M, Lopez-Medrano F, Lizasoain M, Lalueza A, Morales JM, et al. Acute graft pyelonephritis in renal transplant recipients: incidence, risk factors and long-term outcome. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2011;26(3):1065-73.

189. Papisotiriou M, Savvidaki E, Kalliakmani P, Papachristou E, Marangos M, Fokaefs E, et al. Predisposing factors to the development of urinary tract infections in renal transplant recipients and the impact on the long-term graft function. *Renal failure*. 2011;33(4):405-10.
190. Abbott KC, Swanson SJ, Richter ER, Bohem EM, Agodoa LY, Peters TG, et al. Late urinary tract infection after renal transplantation in the United States. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2004;44(2):353-62.
191. Golebiewska J, Debska-Slizien A, Komarnicka J, Samet A, Rutkowski B. Urinary tract infections in renal transplant recipients. *Transplantation proceedings*. 2011;43(8):2985-90.
192. Kawecki D, Wszola M, Kwiatkowski A, Sawicka-Grzelak A, Durlik M, Paczek L, et al. Bacterial and fungal infections in the early post-transplant period after kidney transplantation: etiological agents and their susceptibility. *Transplantation proceedings*. 2014;46(8):2733-7.
193. Fishman JA, Issa NC. Infection in organ transplantation: risk factors and evolving patterns of infection. *Infect Dis Clin North Am*. 2010;24(2):273-83.
194. Gondos AS, Al-Moyed KA, Al-Robasi AB, Al-Shamahy HA, Alyousefi NA. Urinary Tract Infection among Renal Transplant Recipients in Yemen. *PLoS One*. 2015;10(12):e0144266.
195. Khanna P, Abraham G, Mohamed Ali AA, Miriam PE, Mathew M, Lalitha MK, et al. Urinary tract infections in the era of newer immunosuppressant agents: a tertiary care center study. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia*. 2010;21(5):876-80.
196. Trouillhet I, Benito N, Cervera C, Rivas P, Cofan F, Almela M, et al. Influence of age in renal transplant infections: cases and controls study. *Transplantation*. 2005;80(7):989-92.
197. Camargo LF, Esteves AB, Ulisses LR, Rivelli GG, Mazzali M. Urinary tract infection in renal transplant recipients: incidence, risk factors, and impact on graft function. *Transplantation proceedings*. 2014;46(6):1757-9.
198. Pazik J, Wazna E, Lewandowski Z, Chmura A, Nazarewski S, Slubowska K, et al. Factors predisposing to urinary tract infections in adult kidney allograft recipients with lower urinary tract reconstruction. *Transplantation proceedings*. 2009;41(8):3039-42.
199. Ariza-Heredia EJ, Beam EN, Lesnick TG, Kremers WK, Cosio FG, Razonable RR. Urinary tract infections in kidney transplant recipients: role of gender, urologic abnormalities, and antimicrobial prophylaxis. *Annals of transplantation*. 2013;18:195-204.
200. Maraha B, Bonten H, van Hooff H, Fiolet H, Buiting AG, Stobberingh EE. Infectious complications and antibiotic use in renal transplant recipients during a 1-year follow-up. *Clin Microbiol Infect*. 2001;7(11):619-25.
201. Mathe Z, Treckmann JW, Heuer M, Zeiger A, Sauerland S, Witzke O, et al. Stented ureterovesical anastomosis in renal transplantation: does it influence the rate of urinary tract infections? *European journal of medical research*. 2010;15:297-302.
202. Takai K, Tollemar J, Wilczek HE, Groth CG. Urinary tract infections following renal transplantation. *Clinical transplantation*. 1998;12(1):19-23.
203. Memikoglu KO, Keven K, Sengul S, Soypacaci Z, Erturk S, Erbay B. Urinary tract infections following renal transplantation: a single-center experience. *Transplantation proceedings*. 2007;39(10):3131-4.

204. Sadeghi M, Daniel V, Naujokat C, Wiesel M, Hergesell O, Opelz G. Strong inflammatory cytokine response in male and strong anti-inflammatory response in female kidney transplant recipients with urinary tract infection. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2005;18(2):177-85.
205. Shams SF, Eidgahi ES, Lotfi Z, Khaledi A, Shakeri S, Sheikhi M, et al. Urinary tract infections in kidney transplant recipients 1(st) year after transplantation. *Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*. 2017;22:20.
206. Sorto R, Irizar SS, Delgadillo G, Alberu J, Correa-Rotter R, Morales-Buenrostro LE. Risk factors for urinary tract infections during the first year after kidney transplantation. *Transplantation proceedings*. 2010;42(1):280-1.
207. Giral M, Pascuariello G, Karam G, Hourmant M, Cantarovich D, Dantal J, et al. Acute graft pyelonephritis and long-term kidney allograft outcome. *Kidney international*. 2002;61(5):1880-6.
208. Silva M, Jr., Marra AR, Pereira CA, Medina-Pestana JO, Camargo LF. Bloodstream infection after kidney transplantation: epidemiology, microbiology, associated risk factors, and outcome. *Transplantation*. 2010;90(5):581-7.
209. Graversen ME, Dalgaard LS, Jensen-Fangel S, Jespersen B, Ostergaard L, Sogaard OS. Risk and outcome of pyelonephritis among renal transplant recipients. *BMC infectious diseases*. 2016;16:264.
210. Akoh JA, Rana T. Effect of ureteric stents on urological infection and graft function following renal transplantation. *World journal of transplantation*. 2013;3(1):1-6.
211. Lansang MC, Ma L, Schold JD, Meier-Kriesche HU, Kaplan B. The relationship between diabetes and infectious hospitalizations in renal transplant recipients. *Diabetes Care*. 2006;29(7):1659-60.
212. Galindo Sacristan P, Perez 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. *Transplantation proceedings*. 2013;45(10):3620-3.
213. Espinar MJ, Miranda IM, Costa-de-Oliveira S, Rocha R, Rodrigues AG, Pina-Vaz C. Urinary Tract Infections in Kidney Transplant Patients Due to *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*-Producing Extended-Spectrum beta-Lactamases: Risk Factors and Molecular Epidemiology. *PLoS One*. 2015;10(8):e0134737.
214. 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. *Transplantation proceedings*. 1998;30(8):4314-6.
215. Gusukuma LW, Harada KM, Baptista AP, Alencar MR, de Sandes-Freitas TV, Tedesco-Silva H, Jr., et al. Outcomes in obese kidney transplant recipients. *Transplantation proceedings*. 2014;46(10):3416-9.
216. Muller V, Becker G, Delfs M, Albrecht KH, Philipp T, Heemann U. Do urinary tract infections trigger chronic kidney transplant rejection in man? *The Journal of urology*. 1998;159(6):1826-9.
217. Rice JC, Safdar N. Urinary tract infections in solid organ transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2009;9 Suppl 4:S267-72.
218. San Juan R, Aguado JM, Lumbreras C, Fortun J, Munoz P, Gavalda J, et al. Impact of current transplantation management on the development of cytomegalovirus disease after renal transplantation. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2008;47(7):875-82.

219. Linares L, Cervera C, Cofan F, Lizaso D, Marco F, Ricart MJ, et al. Risk factors for infection with extended-spectrum and AmpC beta-lactamase-producing gram-negative rods in renal transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2008;8(5):1000-5.
220. Saitoh H, Nakamura K, Hida M, Satoh T. Urinary tract infection in oliguric patients with chronic renal failure. *The Journal of urology*. 1985;133(6):990-3.
221. Iqbal T, Naqvi R, Akhter SF. Frequency of urinary tract infection in renal transplant recipients and effect on graft function. *JPKMA The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2010;60(10):826-9.
222. Audard V, Amor M, Desvaux D, Pastural M, Baron C, Philippe R, et al. Acute graft pyelonephritis: a potential cause of acute rejection in renal transplant. *Transplantation*. 2005;80(8):1128-30.
223. Kara E, Sakaci T, Ahbap E, Sahutoglu T, Koc Y, Basturk T, et al. Posttransplant Urinary Tract Infection Rates and Graft Outcome in Kidney Transplantation for End-Stage Renal Disease Due to Reflux Nephropathy Versus Chronic Glomerulonephritis. *Transplantation proceedings*. 2016;48(6):2065-71.
224. Yacoub R, Akl NK. Urinary tract infections and asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients. *Journal of global infectious diseases*. 2011;3(4):383-9.
225. Basiri A, Moghaddam SM, Simforoosh N, Einollahi B, Hosseini M, Foirouzan A, et al. Preliminary report of a nationwide case-control study for identifying risk factors of tuberculosis following renal transplantation. *Transplantation proceedings*. 2005;37(7):3041-4.
226. Kessler M, Hoen B, Mayeux D, Hestin D, Fontenaille C. Bacteremia in patients on chronic hemodialysis. A multicenter prospective survey. *Nephron*. 1993;64(1):95-100.
227. Khan IH, Catto GR. Long-term complications of dialysis: infection. *Kidney international Supplement*. 1993;41:S143-8.
228. Ponticelli CE. The impact of cold ischemia time on renal transplant outcome. *Kidney international*. 2015;87(2):272-5.
229. Taminato M, Fram D, Grothe C, Pereira RR, Belasco A, Barbosa D. [Prevalence of infection in kidney transplantation from living versus deceased donor: systematic review and meta-analysis]. *Revista da Escola de Enfermagem da U S P*. 2015;49(3):509-14.
230. Goh YSB, Deng Z, Cheong PSC, Raman L, Goh THA, Vathsala A, et al. Screening for asymptomatic bacteruria at one month after adult kidney transplantation: Clinical factors and implications. *Clinical transplantation*. 2017;31(5).
231. Rivera-Sanchez R, Delgado-Ochoa D, Flores-Paz RR, Garcia-Jimenez EE, Espinosa-Hernandez R, Bazan-Borges AA, et al. Prospective study of urinary tract infection surveillance after kidney transplantation. *BMC infectious diseases*. 2010;10:245.
232. Habicht A, Broker V, Blume C, Lorenzen J, Schiffer M, Richter N, et al. Increase of infectious complications in ABO-incompatible kidney transplant recipients--a single centre experience. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2011;26(12):4124-31.
233. Choi BH, Cho HK, Jung JH, Choi JY, Shin S, Kim YH, et al. How to reduce lethal infectious complications in ABO-incompatible kidney transplantation. *Transplantation proceedings*. 2015;47(3):653-9.

234. Lentine KL, Axelrod D, Klein C, Simpkins C, Xiao H, Schnitzler MA, et al. Early clinical complications after ABO-incompatible live-donor kidney transplantation: a national study of Medicare-insured recipients. *Transplantation*. 2014;98(1):54-65.
235. Hatakeyama S, Fujita T, Murakami R, Suzuki Y, Sugiyama N, Yamamoto H, et al. Outcome comparison of ABO-incompatible kidney transplantation with low-dose rituximab and ABO-compatible kidney transplantation: a single-center experience. *Transplantation proceedings*. 2014;46(2):445-8.
236. Shirakawa H, Ishida H, Shimizu T, Omoto K, Iida S, Toki D, et al. The low dose of rituximab in ABO-incompatible kidney transplantation without a splenectomy: a single-center experience. *Clinical transplantation*. 2011;25(6):878-84.
237. Hwang JK, Kim YK, Kim JM, Chung BH, Choi BS, Yang CW, et al. Comparative analysis of ABO-incompatible living donor kidney transplantation with ABO-compatible grafts: a single-center experience in Korea. *Transplantation proceedings*. 2013;45(8):2931-6.
238. Choi BH, Han DJ. Ongoing higher infection rate in ABO-incompatible kidney transplant recipient: is it a serious problem? A single-center experience. *Annals of surgical treatment and research*. 2016;91(1):37-44.
239. Das LK, Ide K, Tanaka A, Morimoto H, Shimizu S, Tanimine N, et al. Fc-gamma receptor 3A polymorphism predicts the incidence of urinary tract infection in kidney-transplant recipients. *Human immunology*. 2017;78(4):357-62.
240. Araujo AM, Santos F, Guimaraes J, Nunes CS, Casal M. Living-donor Kidney Transplantation: Predictive Factors and Impact on Post-transplant Outcome. *Transplantation proceedings*. 2015;47(4):938-41.
241. Filius PM, Gyssens IC, Kershof IM, Roovers PJ, Ott A, Vulto AG, et al. Colonization and resistance dynamics of gram-negative bacteria in patients during and after hospitalization. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2005;49(7):2879-86.
242. Veroux M, Giuffrida G, Corona D, Gagliano M, Scriffignano V, Vizcarra D, et al. Infective complications in renal allograft recipients: epidemiology and outcome. *Transplantation proceedings*. 2008;40(6):1873-6.
243. Baston C, Harza M, Preda A, Gener I, Manea I, Voinea S, et al. Comparative urologic complications of ureteroneocystostomy in kidney transplantation: transvesical Leadbetter-Politano versus extravesical Lich-Gregoir technique. *Transplantation proceedings*. 2014;46(1):176-9.
244. Lyerova L, Lacha J, Skibova J, Teplan V, Vitko S, Schuck O. Urinary tract infection in patients with urological complications after renal transplantation with respect to long-term function and allograft survival. *Annals of transplantation*. 2001;6(2):19-20.
245. Whang M, Yballe M, Geffner S, Fletcher HS, Palekar S, Mulgaonkar S. Urologic complications in more than 2500 kidney transplantations performed at the Saint Barnabas healthcare system. *Transplantation proceedings*. 2011;43(5):1619-22.
246. 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. *Transplantation proceedings*. 2008;40(7):2339-41.
247. Hussain Z, Rizvi SAH, Naqvi A, Zafar N, Ahmed E, Sultan S. Risk Factors And Adverse Effects Of Urinary Tract Infection In Live Related Renal Allograft Recipients. *American Journal of Transplantation Supplement*. 2003;3:507.
248. Singh R, Geerlings SE, Peters-Sengers H, Idu MM, Hodiament CJ, Ten Berge IJ, et al. Incidence, risk factors, and the impact of allograft pyelonephritis on renal allograft function. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society*. 2016;18(5):647-60.

249. Guler S, Cimen S, Hurton S, Molinari M. Risks and Benefits of Early Catheter Removal After Renal Transplantation. *Transplantation proceedings*. 2015;47(10):2855-9.
250. Akbari R, Rahmani Firouzi S, Akbarzadeh-Pasha A. Old habits die hard; does early urinary catheter removal affect kidney size, bacteriuria and UTI after renal transplantation? *Journal of renal injury prevention*. 2017;6(1):43-8.
251. Glazier DB, Jacobs MG, Lyman NW, Whang MI, Manor E, Mulgaonkar SP. Urinary tract infection associated with ureteral stents in renal transplantation. *The Canadian journal of urology*. 1998;5(1):462-6.
252. Green H, Rahamimov R, Gafter U, Leibovitci L, Paul M. Antibiotic prophylaxis for urinary tract infections in renal transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society*. 2011;13(5):441-7.
253. Sarier M, Demir M, Duman I, Yuksel Y, Demirbas A. Evaluation of Ureteral Stent Colonization in Live-Donor Renal Transplant Recipients. *Transplantation proceedings*. 2017;49(3):415-9.
254. Liu S, Luo G, Sun B, Lu J, Zu Q, Yang S, et al. Early Removal of Double-J Stents Decreases Urinary Tract Infections in Living Donor Renal Transplantation: A Prospective, Randomized Clinical Trial. *Transplantation proceedings*. 2017;49(2):297-302.
255. Patel P, Rebollo-Mesa I, Ryan E, Sinha MD, Marks SD, Banga N, et al. Prophylactic Ureteric Stents in Renal Transplant Recipients: A Multicenter Randomized Controlled Trial of Early Versus Late Removal. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2017;17(8):2129-38.
256. Bonkat G, Rieken M, Siegel FP, Frei R, Steiger J, Groschl I, et al. Microbial ureteral stent colonization in renal transplant recipients: frequency and influence on the short-time functional outcome. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society*. 2012;14(1):57-63.
257. Giakoustidis D, Diplaris K, Antoniadis N, Papagianis A, Ouzounidis N, Fouzas I, et al. Impact of double-j ureteric stent in kidney transplantation: single-center experience. *Transplantation proceedings*. 2008;40(9):3173-5.
258. 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 journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia*. 2015;26(3):443-6.
259. Wilson CH, Bhatti AA, Rix DA, Manas DM. Routine intraoperative ureteric stenting for kidney transplant recipients. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2005(4):Cd004925.
260. Dominguez J, Clase CM, Mahalati K, MacDonald AS, McAlister VC, Belitsky P, et al. Is routine ureteric stenting needed in kidney transplantation? A randomized trial. *Transplantation*. 2000;70(4):597-601.
261. Osman Y, Ali-El-Dein B, Shokeir AA, Kamal M, El-Din AB. Routine insertion of ureteral stent in live-donor renal transplantation: is it worthwhile? *Urology*. 2005;65(5):867-71.
262. Tavakoli A, Surange RS, Pearson RC, Parrott NR, Augustine T, Riad HN. Impact of stents on urological complications and health care expenditure in renal transplant recipients: results of a prospective, randomized clinical trial. *The Journal of urology*. 2007;177(6):2260-4; discussion 4.

263. Ay N, Bahadir MV, Anil M, Alp V, Kaya S, Sevuk U, et al. Comparison of anti-reflux mechanism between Double-J-Stent and standart Double-J-Stent use for risk of BK nephropathy and urinary tract Infection in kidney transplantation. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015;8(9):16340-5.
264. Wingate JT, Brandenberger J, Weiss A, Scovel LG, Kuhr CS. Ureteral stent duration and the risk of BK polyomavirus viremia or bacteriuria after kidney transplantation. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society*. 2017;19(1).
265. Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, Del Castillo D. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *The New England journal of medicine*. 2006;355(19):1967-77.
266. Olyaei AJ, Thi K, deMattos AM, Bennett WM. Use of basiliximab and daclizumab in kidney transplantation. *Progress in transplantation (Aliso Viejo, Calif)*. 2001;11(1):33-7; quiz 8-9.
267. Bonani M, Frey D, de Rougemont O, Mueller NJ, Mueller TF, Graf N, et al. Infections in De Novo Kidney Transplant Recipients Treated With the RANKL Inhibitor Denosumab. *Transplantation*. 2017;101(9):2139-45.
268. Almond PS, Matas A, Gillingham K, Dunn DL, Payne WD, Gores P, et al. Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients. *Transplantation*. 1993;55(4):752-6; discussion 6-7.
269. Dupont PJ, Manuel O, Pascual M. Infection and chronic allograft dysfunction. *Kidney international Supplement*. 2010(119):S47-53.
270. Weikert BC, Blumberg EA. Viral infection after renal transplantation: surveillance and management. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2008;3 Suppl 2:S76-86.
271. Schilling JD, Martin SM, Hunstad DA, Patel KP, Mulvey MA, Justice SS, et al. CD14- and Toll-like receptor-dependent activation of bladder epithelial cells by lipopolysaccharide and type 1 piliated *Escherichia coli*. *Infect Immun*. 2003;71(3):1470-80.
272. Chowdhury UK, Mishra AK, Seth A, Dogra PN, Honnakere JH, Subramaniam GK, et al. Novel techniques for tumor thrombectomy for renal cell carcinoma with intraatrial tumor thrombus. *The Annals of thoracic surgery*. 2007;83(5):1731-6.
273. Ciszek M, Paczek L, Bartłomiejczyk I, Mucha K. Urine cytokines profile in renal transplant patients with asymptomatic bacteriuria. *Transplantation*. 2006;81(12):1653-7.
274. Funfstuck R, Franke S, Hellberg M, Ott U, Knofel B, Straube E, et al. Secretion of cytokines by uroepithelial cells stimulated by *Escherichia coli* and *Citrobacter* spp. *Int J Antimicrob Agents*. 2001;17(4):253-8.
275. Adamska Z, Karczewski M, Cichanska L, Wieckowska B, Malkiewicz T, Mahadea D, et al. Bacterial Infections in Renal Transplant Recipients. *Transplantation proceedings*. 2015;47(6):1808-12.
276. 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. *The American journal of emergency medicine*. 2004;22(7):530-3.
277. McAdams-Demarco MA, Grams ME, Hall EC, Coresh J, Segev DL. Early hospital readmission after kidney transplantation: patient and center-level associations. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2012;12(12):3283-8.
278. Luan FL, Barrantes F, Roth RS, Samaniego M. Early hospital readmissions post-kidney transplantation are associated with inferior clinical outcomes. *Clinical transplantation*. 2014;28(4):487-93.

279. Boubaker K, Harzallah A, Ounissi M, Becha M, Guergueh T, Hedri H, et al. Rehospitalization after kidney transplantation during the first year: length, causes and relationship with long-term patient and graft survival. *Transplantation proceedings*. 2011;43(5):1742-6.
280. Safdar N, Slattery WR, Knasinski V, Gangnon RE, Li Z, Pirsch JD, et al. Predictors and outcomes of candiduria in renal transplant recipients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2005;40(10):1413-21.
281. Oguz Y, Bulucu F, Oktenli C, Doganci L, Vural A. Infectious complications in 135 Turkish renal transplant patients. *Central European journal of public health*. 2002;10(4):153-6.
282. Slama TG. Gram-negative antibiotic resistance: there is a price to pay. *Critical care (London, England)*. 2008;12 Suppl 4:S4.
283. Pilmis B, Scemla A, Join-Lambert O, Mamzer MF, Lortholary O, Legendre C, et al. ESBL-producing enterobacteriaceae-related urinary tract infections in kidney transplant recipients: incidence and risk factors for recurrence. *Infectious diseases (London, England)*. 2015;47(10):714-8.
284. Rodrigues Dos Santos BG, Amaral ES, Jr., Fernandes PF, Oliveira CM, Rodrigues JL, Perdigao Neto LV, et al. Urinary Tract Infections and Surgical Site Infections due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in Renal Transplant. *Transplantation proceedings*. 2016;48(6):2050-5.
285. Bergamasco MD, Barroso Barbosa M, de Oliveira Garcia D, Cipullo R, Moreira JC, Baia C, et al. Infection with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *K. pneumoniae* in solid organ transplantation. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society*. 2012;14(2):198-205.
286. 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. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2015;15(4):1021-7.
287. Winters HA, Parbhoo RK, Schafer JJ, Goff DA. Extended-spectrum beta-lactamase-producing bacterial infections in adult solid organ transplant recipients. *The Annals of pharmacotherapy*. 2011;45(3):309-16.
288. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *The Lancet Infectious diseases*. 2009;9(4):228-36.
289. Pouch SM, Kubin CJ, Satlin MJ, Tsapepas DS, Lee JR, Dube G, et al. Epidemiology and outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteriuria in kidney transplant recipients. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society*. 2015;17(6):800-9.
290. Origuen J, Fernandez-Ruiz M, Lopez-Medrano F, Ruiz-Merlo T, Gonzalez E, Morales JM, et al. Progressive increase of resistance in Enterobacteriaceae urinary isolates from kidney transplant recipients over the past decade: narrowing of the therapeutic options. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society*. 2016;18(4):575-84.
291. Englesbe MJ, Dimick JB, Fan Z, Baser O, Birkmeyer JD. Case mix, quality and high-cost kidney transplant patients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2009;9(5):1108-14.
292. Fischer SA, Avery RK. Screening of donor and recipient prior to solid organ transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American*

Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2009;9 Suppl 4:S7-18.

293. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *The New England journal of medicine*. 2007;357(25):2601-14.

294. Karuthu S, Blumberg EA. Common infections in kidney transplant recipients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2012;7(12):2058-70.

295. 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.

296. Whiteside SA, Razvi H, Dave S, Reid G, Burton JP. The microbiome of the urinary tract--a role beyond infection. *Nature reviews Urology*. 2015;12(2):81-90.

297. Domann E, Hong G, Imirzalioglu C, Turschner S, Kuhle J, Watzel C, et al. Culture-independent identification of pathogenic bacteria and polymicrobial infections in the genitourinary tract of renal transplant recipients. *J Clin Microbiol*. 2003;41(12):5500-10.

298. Fricke WF, Maddox C, Song Y, Bromberg JS. Human microbiota characterization in the course of renal transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2014;14(2):416-27.

299. Tashk P, Lecronier M, Clermont O, Renvoise A, Aubry A, Barrou B, et al. [Molecular epidemiology and kinetics of early *Escherichia coli* urinary tract infections in kidney transplant recipients]. *Nephrologie & therapeutique*. 2017;13(4):236-44.

300. Fernandez-Ruiz M, Lopez-Medrano F, Varela-Pena P, Morales JM, Garcia-Reyne A, San Juan R, et al. Hypocomplementemia in kidney transplant recipients: impact on the risk of infectious complications. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2013;13(3):685-94.

301. Fernandez-Ruiz M, Lopez-Medrano F, Varela-Pena P, Lora-Pablos D, Garcia-Reyne A, Gonzalez E, et al. Monitoring of immunoglobulin levels identifies kidney transplant recipients at high risk of infection. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2012;12(10):2763-73.

302. Florescu DF, Kalil AC, Qiu F, Schmidt CM, Sandkovsky U. What is the impact of hypogammaglobulinemia on the rate of infections and survival in solid organ transplantation? A meta-analysis. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2013;13(10):2601-10.

303. Fernandez-Ruiz M, Lopez-Medrano F, Allende LM, Andres A, Garcia-Reyne A, Lumbreras C, et al. Kinetics of peripheral blood lymphocyte subpopulations predicts the occurrence of opportunistic infection after kidney transplantation. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2014;27(7):674-85.

304. Capati A, Ijare OB, Bezabeh T. Diagnostic Applications of Nuclear Magnetic Resonance-Based Urinary Metabolomics. *Magnetic resonance insights*. 2017;10:1178623x17694346.

305. Derlin T, Gueler F, Brasen JH, Schmitz J, Hartung D, Herrmann TR, et al. Integrating MRI and Chemokine Receptor CXCR4-Targeted PET for Detection of Leukocyte Infiltration in Complicated Urinary Tract Infections After Kidney Transplantation. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2017;58(11):1831-7.

306. Faletti R, Cassinis MC, Gatti M, Giglio J, Guarnaccia C, Messina M, et al. Acute pyelonephritis in transplanted kidneys: can diffusion-weighted magnetic resonance imaging be useful for diagnosis and follow-up? *Abdominal radiology (New York)*. 2016;41(3):531-7.
307. Taglietti F, Di Bella S, Galati V, Topino S, Iappelli M, Petrosillo N. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*-related mortality among solid organ-transplanted patients: do we know enough? *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society*. 2013;15(4):E164-5.
308. 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.
309. Arencibia N, Aguera ML, Rodelo C, Lopez I, Sanchez-Agesta M, Hurtarte A, et al. Short-Term Outcome of Untreated Versus Treated Asymptomatic Bacteriuria in Renal Transplant Patients. *Transplantation proceedings*. 2016;48(9):2941-3.
310. Moradi M, Abbasi M, Moradi A, Boskabadi A, Jalali A. Effect of antibiotic therapy on asymptomatic bacteriuria in kidney transplant recipients. *Urology journal*. 2005;2(1):32-5.
311. Fiorante S, Lopez-Medrano F, Lizasoain M, Lalueza A, Juan RS, Andres A, et al. Systematic screening and treatment of asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients. *Kidney international*. 2010;78(8):774-81.
312. Breda A, Olsburgh J, Budde K, Figueiredo A, García EL, Regele H, editors. EAU guidelines on renal transplantation. Edn presented at the EAU Annual Congress London; 2017.
313. Stravodimos KG, Adamis S, Tyrizis S, Georgios Z, Constantinides CA. Renal transplant lithiasis: analysis of our series and review of the literature. *Journal of endourology*. 2012;26(1):38-44.
314. Morrill HJ, Pogue JM, Kaye KS, LaPlante KL. Treatment Options for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Open forum infectious diseases*. 2015;2(2):ofv050.
315. Elemam A, Rahimian J, Doymaz M. In vitro evaluation of antibiotic synergy for polymyxin B-resistant carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Clin Microbiol*. 2010;48(10):3558-62.
316. Wilkowski P, Cizek M, Dobrzaniecka K, Sanko-Resmer J, Labus A, Grygiel K, et al. Successful Treatment of Urinary Tract Infection in Kidney Transplant Recipients Caused by Multiresistant *Klebsiella pneumoniae* Producing New Delhi Metallo-Beta-Lactamase (NDM-1) With Strains Genotyping. *Transplantation proceedings*. 2016;48(5):1576-9.
317. Marschall J, Carpenter CR, Fowler S, Trautner BW. Antibiotic prophylaxis for urinary tract infections after removal of urinary catheter: meta-analysis. *Bmj*. 2013;346:f3147.
318. Wolters HH, Palmes D, Lordugin E, Bahde R, Senninger N, Holzen JP, et al. Antibiotic prophylaxis at urinary catheter removal prevents urinary tract infection after kidney transplantation. *Transplantation proceedings*. 2014;46(10):3463-5.
319. Group KDIGOTW. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2009;9:S1.
320. Wojciechowski D, Chandran S. Effect of ciprofloxacin combined with sulfamethoxazole-trimethoprim prophylaxis on the incidence of urinary tract infections after kidney transplantation. *Transplantation*. 2013;96(4):400-5.

321. Khorvash F, Mortazavi M, Hakamifard A, Ataei B. Comparison of the effect of co-trimoxazole and co-trimoxazole plus ciprofloxacin in urinary tract infection prophylaxis in kidney transplant patients. *Advanced biomedical research*. 2016;5:108.
322. Khosroshahi HT, Mogaddam AN, Shoja MM. Efficacy of high-dose trimethoprim-sulfamethoxazol prophylaxis on early urinary tract infection after renal transplantation. *Transplantation proceedings*. 2006;38(7):2062-4.
323. Agarwal A, Kumar A, Srivastava A. High-grade vesicoureteral reflux in renal recipient: simultaneous ipsilateral nephroureterectomy with engraftment. *Transplantation proceedings*. 2003;35(1):317-8.
324. Erturk E, Burzon DT, Orloff M, Rabinowitz R. Outcome of patients with vesicoureteral reflux after renal transplantation: the effect of pretransplantation surgery on posttransplant urinary tract infections. *Urology*. 1998;51(5A Suppl):27-30.
325. Bouchot O, Guillonneau B, Cantarovich D, Hourmant M, Le Normand L, Souillou JP, et al. Vesicoureteral reflux in the renal transplantation candidate. *European urology*. 1991;20(1):26-8.
326. Morales JM, Andres A, Prieto C, Praga M, Alcazar JM, Diaz-Gonzalez R, et al. Urinary morbidity of vesicoureteral reflux patients without surgical correction prior to renal transplantation. *Nephron*. 1989;51(4):571-2.
327. Yarimizu SN, Susan LP, Straffon RA, Stewart BH, Magnusson MO, Nakamoto SS. Mortality and morbidity in pretransplant bilateral nephrectomy: analysis of 305 cases. *Urology*. 1978;12(1):55-8.
328. Le Guillou M, Ferriere JM, Potaux L, Aparicio M, Pourquie J. [Surgical indications for primary vesico-ureteral reflux in adult candidates for renal transplantation]. *Annales d'urologie*. 1984;18(2):124.
329. Castaneda DA, Leon K, Martin R, Lopez L, Perez H, Lozano E. Urinary tract infection and kidney transplantation: a review of diagnosis, causes, and current clinical approach. *Transplantation proceedings*. 2013;45(4):1590-2.
330. Pagonas N, Horstrup J, Schmidt D, Benz P, Schindler R, Reinke P, et al. Prophylaxis of recurrent urinary tract infection after renal transplantation by cranberry juice and L-methionine. *Transplantation proceedings*. 2012;44(10):3017-21.
331. Vincenti F, Charpentier B, Vanrenterghem Y, Rostaing L, Bresnahan B, Darji P, et al. A phase III study of belatacept-based immunosuppression regimens versus cyclosporine in renal transplant recipients (BENEFIT study). *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2010;10(3):535-46.
332. Lopes JA, Jorge S. The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: a critical and comprehensive review. *Clinical kidney journal*. 2013;6(1):8-14.
333. Himmelfarb J. Acute kidney injury in the elderly: problems and prospects. *Seminars in nephrology*. 2009;29(6):658-64.
334. González-Posada JM, Tamajón LP, Miranda DM, González AÁ, Adanero CR, Rinne AG. Complicaciones médicas precoces tras el trasplante renal. *Nefrología : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia*. 2012;7(1):0.
335. Fraser SM, Rajasundaram R, Aldouri A, Farid S, Morris-Stiff G, Baker R, et al. Acceptable outcome after kidney transplantation using "expanded criteria donor" grafts. *Transplantation*. 2010;89(1):88-96.
336. Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, Cavallo T, et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney international*. 1999;55(2):713-23.

337. Abu Jawdeh BG, Govil A. Acute Kidney Injury in Transplant Setting: Differential Diagnosis and Impact on Health and Health Care. *Advances in chronic kidney disease*. 2017;24(4):228-32.
338. Andreu A. Diagnóstico microbiológico de las infecciones del tracto urinario". *Procedimientos en Microbiología Clínica 14a. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2010.
339. Hwang JH, Park HC, Jeong JC, Ha Baek S, Han MY, Bang K, et al. Chronic asymptomatic pyuria precedes overt urinary tract infection and deterioration of renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease. *BMC nephrology*. 2013;14(1):1471-2369.
340. Orellana P, Cavagnaro F, Baquedano P, Lagomarsino E, Garcia C, Villarroel L, et al. [Risk factors for permanent kidney damage in children with urinary tract infection]. *Revista medica de Chile*. 2002;130(10):1147-53.
341. Nampoory MR, Johny KV, Costandy JN, Nair MP, Said T, Homoud H, et al. Infection related renal impairment: a major cause of acute allograft dysfunction. *Experimental and clinical transplantation : official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation*. 2003;1(1):60-4.
342. Shin DH, Kim EJ, Lee S, Kim SJ, Oh J. Early-Onset Graft Pyelonephritis Is Predictive of Long-Term Outcome of Renal Allografts. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 2015;236(3):175-83.
343. Cepeda PA, Balderramo DC, De Arteaga J, Douthat WG, Massari PU. [Early urinary tract infection in kidney transplantation. Risk factors and impact on graft survival]. *Medicina (B Aires)*. 2005;65(5):409-14.
344. Ariza-Heredia EJ, Beam EN, Lesnick TG, Cosio FG, Kremers WK, Razonable RR. Impact of urinary tract infection on allograft function after kidney transplantation. *Clinical transplantation*. 2014;28(6):683-90.
345. Augliene R, Dalinkeviciene E, Kuzminskis V, Jievaltas M, Peleckaite L, Gryguc A, et al. Factors influencing renal graft survival: 7-Year experience of a single center. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2017;53(4):224-32.
346. Lowance D, Neumayer HH, Legendre CM, Squifflet JP, Kovarik J, Brennan PJ, et al. Valacyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. *International Valacyclovir Cytomegalovirus Prophylaxis Transplantation Study Group. The New England journal of medicine*. 1999;340(19):1462-70.
347. Komaroff AL. Urinalysis and urine culture in women with dysuria. *Ann Intern Med*. 1986;104(2):212-8.
348. Mensa J, Pigrau C, Horcajada J, Cartón J. Infección urinaria. *Protocolos clínicos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica [citado 10 mar 2005]*. 2001;1(1):42.
349. Ronald AR, Boutros P, Mourtada H. Bacteriuria localization and response to single-dose therapy in women. *Jama*. 1976;235(17):1854-6.
350. Kurowski K. The women with dysuria. *Am Fam Physician*. 1998;57(9):2155-64, 69-70.
351. Meadow SR, White RH, Johnston NM. Prevalence of symptomless urinary tract disease in Birmingham schoolchildren. I. Pyuria and bacteriuria. *Br Med J*. 1969;3(5662):81-4.
352. Tenorio M, Galeano C, Rodríguez N, Liaño F. Diagnostico diferencial de la Insuficiencia renal aguda. *NefroPlus*. 2010;3(2):16-32.

353. Bien J, Sokolova O, Bozko P. Role of Uropathogenic Escherichia coli Virulence Factors in Development of Urinary Tract Infection and Kidney Damage. *Int J Nephrol*. 2012;681473(10):8.
354. Siliano PR, Rocha LA, Medina-Pestana JO, Heilberg IP. The role of host factors and bacterial virulence genes in the development of pyelonephritis caused by Escherichia coli in renal transplant recipients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2010;5(7):1290-7.
355. Jones SR. Acute renal failure in adults with uncomplicated acute pyelonephritis: case reports and review. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1992;14(1):243-6.
356. Meyer-Siegler KL, Iczkowski KA, Vera PL. Macrophage migration inhibitory factor is increased in the urine of patients with urinary tract infection: macrophage migration inhibitory factor-protein complexes in human urine. *The Journal of urology*. 2006;175(4):1523-8.
357. Nicolle LE. Uncomplicated urinary tract infection in adults including uncomplicated pyelonephritis. *The Urologic clinics of North America*. 2008;35(1):1-12.
358. Johnson JR. Virulence factors in Escherichia coli urinary tract infection. *Clin Microbiol Rev*. 1991;4(1):80-128.
359. Kreft B, Pagel H. Virulence factors of Escherichia coli contribute to acute renal failure. *Exp Nephrol*. 2000;8(4-5):244-51.
360. Petrovic S, Bogavac-Stanojevic N, Kotur-Stevuljevic J, Peco-Antic A, Ivanisevic I, Ivanisevic J, et al. Oxidative status parameters in children with urinary tract infection. *Biochem Med*. 2014;24(2):266-72.
361. Grabe M, Bjerklund-Johansen T, Botto H, Çek M, Naber K, Tenke P, et al. Guía clínica sobre las infecciones urológicas. *European Association of Urology*. 2010;136(1):1296-7.
362. Prajczek S, Heidenreich U, Pfaller W, Kotanko P, Lhotta K, Jennings P. Evidence for a role of uromodulin in chronic kidney disease progression. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2010;25(6):1896-903.
363. Scolari F, Izzi C, Ghiggeri GM. Uromodulin: from monogenic to multifactorial diseases: *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Sep 16. pii: gfu300.
364. Hiratsuka T, Nakazato M, Ihi T, Minematsu T, Chino N, Nakanishi T, et al. Structural analysis of human β -defensin-1 and its significance in urinary tract infection. *Nephron*. 2000;85(1):34-40.
365. Kunin CM. Does kidney infection cause renal failure? *Annu Rev Med*. 1985;36:165-76.
366. Andersson L, Preda I, Hahn-Zoric M, Hanson LA, Jodal U, Sixt R, et al. Urinary proteins in children with urinary tract infection. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(8):1533-8.
367. Wang X, Bonventre JV, Parrish AR. The aging kidney: increased susceptibility to nephrotoxicity. *Int J Mol Sci*. 2014;15(9):15358-76.
368. Martin-Gandul C, Mueller NJ, Pascual M, Manuel O. The Impact of Infection on Chronic Allograft Dysfunction and Allograft Survival After Solid Organ Transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2015;15(12):3024-40.
369. Fraser TN, Avellaneda AA, Graviss EA, Musher DM. Acute kidney injury associated with trimethoprim/sulfamethoxazole. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2012;67(5):1271-7.

370. Lotan Y, Daudon M, Bruyere F, Talaska G, Strippoli G, Johnson RJ, et al. Impact of fluid intake in the prevention of urinary system diseases: a brief review. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2013;22(1).
371. Lorenzo-Gómez M-F. Sujetos participantes en la investigación. Garantías. . In: Salamanca© CdIdCAUd, editor. *Guía de buenas prácticas en investigación*. 1. Salamanca. España: Comisión de Investigación del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca©; 2015. p. 41-53.
372. Fernández Fresnedo G, Valentín M. Spanish Nephrology Society (S.E.N.) and Spanish Transplant Organisation (ONT) recommendations for living-donor kidney transplantation. *Nefrología : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia*. 2010;30.
373. Pascual J, Cruzado JM, Alonso Á, Diekman F, Gallego RJ, Gutiérrez-Dalmau Á, et al. El Grupo de Trasplante Renal de la Sociedad Española de Nefrología. *Nefrología (Madrid)*. 2013;33(2):160-3.
374. Hernández D, Castro-de la Nuez P, Muriel A, Ruiz-Esteban P, Alonso M. Mortalidad en lista de espera para trasplante renal. *Nefrología (Madrid)*. 2015;35(1):18-27.
375. Caballero F, Matesanz R. *MANUAL DE DONACIÓN Y TRASPLANTE DE ÓRGANOS HUMANOS*. Organización-Nacional-de-Trasplantes, editor. Madrid, España.: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. ; 2015.
376. Hu X, Okabayashi T, Cameron AM, Wang Y, Hisada M, Li J, et al. Chimeric Allografts Induced by Short-Term Treatment With Stem Cell-Mobilizing Agents Result in Long-Term Kidney Transplant Survival Without Immunosuppression: A Study in Rats. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2016;16(7):2055-65.
377. Hopkins C, Li J, Rae F, Little MH. Stem cell options for kidney disease. *The Journal of pathology*. 2009;217(2):265-81.
378. Chen C, Hou J. Mesenchymal stem cell-based therapy in kidney transplantation. *Stem cell research & therapy*. 2016;7:16.
379. Morizane R, Miyoshi T, Bonventre JV. Concise Review: Kidney Generation with Human Pluripotent Stem Cells. *Stem cells (Dayton, Ohio)*. 2017;35(11):2209-17.
380. Zhang Q, Kwoh C, Attorri S, Clarridge JE. *Aerococcus urinae* in urinary tract infections. *Journal of clinical microbiology*. 2000;38(4):1703-5.
381. Sociedad-Española-de-Farmacia-Hospitalaria. *Guía de Atención farmacoterapéutica al paciente con infecciones fúngicas de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria*. 2018. Available from: <http://formacion.sefh.es/dpc/framework/atf-infecciosas/paciente-infecciones-fungicas/documentos/infecciosas-infecciones-fungicas.pdf>.
382. Ahmadi SF, Zahmatkesh G, Streja E, Molnar MZ, Rhee CM, Kovesdy CP, et al. Body mass index and mortality in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *American journal of nephrology*. 2014;40(4):315-24.
383. Agencia-Española-de-Medicamentos-y-Productos-Sanitarios-(AEMPS). *MICOFENOLATO MOFETILO Y SÓDICO: RIESGO DE BRONQUIECTASIAS E HIPOGAMMAGLOBULINEMIA*. In: Ministerio de Sanidad IyAS, editor. Categoría: *MEDICAMENTOS DE USO HUMANO, SEGURIDAD*. Madrid, España: Gobierno de España; 2014.
384. González-Hachero J, Pérez-Quintero J-Á. Clasificación de las Vacunas. In: *Vacunología AEd*, editor. Madrid, España2005.

385. Yang B, Foley S. First experience in the UK of treating women with recurrent urinary tract infections with the bacterial vaccine Uromune((R)). *BJU international*. 2018;121(2):289-92.

VIII. ANEXOS

ANEXO 1

Abreviaturas utilizadas en el texto

AAS: ácido acetil salicílico

ADC: coeficiente de difusión aparente

ADN: ácido desoxirribonucleico

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

AEU: Asociación Española de Urología

AHRQ: Agencia para la Investigación y la Calidad del Cuidado de la Salud (Agency for Healthcare Research and Quality)

AINE: antiinflamatorio no esteroideo

AKIN: Red de trabajo de daño renal agudo (Acute Kidney Injury Network)

ALG: anticuerpos antilinfocíticos

ANOVA: análisis de la varianza

APACHE: escala de evaluación fisiológica aguda y de enfermedad crónica (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation)

APFIEQ-CyL: Asociación para la Promoción de la Formación e Investigación en Especialidades Quirúrgicas en Castilla y León

ARN: ácido ribonucleico

ATB: antibiótico.

ATG: globulina antitimocítica

ATGAM: timoglobulina de caballo

BA: bacteriuria asintomática

BID: Dos veces al día

BKV: virus BK

BLEE: betalactamasa de espectro extendido

CC16: proteína Celular Clara

CDC: Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention)

CKD-EPI: fórmula de Colaboración Epidemiológica de la Enfermedad Renal Crónica (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)

CMI: concentración mínima inhibitoria

CMS: Centros de Servicios de Medicare y Medicaid (Clinical Medical Services)

CMV: citomegalovirus

CNF: factor necrotizante citotóxico

CXCR: receptor de quimiocinas (chemokine receptor)

DA: donante en asistolia

DD: donante cadáver (deceased donor)

DLP: dislipemia

DM: diabetes mellitus

DMSA: ácido dimercaptosuccínico

EAU: Asociación Europea de Urología

ECDC: Centro para el Control y Prevención de Enfermedades Europeo (European Centre for Disease Prevention and Control)

EDTA: Asociación Europea de Diálisis y Trasplante

ENA: proteína epitelial activadora de neutrófilos

EORTC: Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer e Infecciones Fúngicas Invasivas

ERA: Asociación Renal Europea

ERT: enfermedad renal terminal

ESCMID: Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas

ESIU: Sección de Infecciones en Urología de la Asociación Europea de Urología

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos (food and drug administration)

FRR: función renal retrasada

GA: grupo A

GAG: glucosaminoglicanos

GB: grupo B

G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos

GESITRA: Grupo de Estudio de la Infección en Trasplantados

GR: grados de recomendación

GVHD: enfermedad de injerto contra huésped (Graft-Versus-Host-Disease)

HAART: terapia antirretroviral de gran actividad (highly active antiretroviral therapy)

HBP: hiperplasia prostática benigna

HHS: Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EEUU (Health and Human Services)

HLA: antígeno leucocitario humano

HRSA: administración de Recursos y Servicios de Salud de los EEUU (Health Resources and Services Administration)

HTA: hipertensión arterial

HTLV: virus linfotrópico de células T Humanas

IBC: comunidades bacterianas intracelulares

IC: intervalo de confianza

IDSA: Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas

IFN- γ : interferón gamma

Ig: inmunoglobulina

IL: interleuquina

IMC: índice de masa corporal

ITU: infección del tracto urinario

ITUr: infección del tracto urinario de repetición

IRA: insuficiencia renal aguda

IRC: insuficiencia renal crónica

IV: intravenoso

JC: John Cunningham

KDIGO: grupo de trabajo para la mejora de los resultados globales de la enfermedad renal (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)

KPC: *Klebsiella pneumoniae* productor de carbapenemasas

LD: donante vivo (living donor)

LE: nivel de evidencia (level of evidence)

LG: Lich-Gregoire

MAG: mercaptoacetiltriglicina

MIF: factor inhibitorio de la migración de macrófagos

ml/s: mililitros por segundo

MMF: micofenolato mofetil

MP: mercaptopurina

MR: manosa-resistente

MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina

MS. manosa-sensible

MSG: guía de manejo de estudio (Management Study Guide)

m-TOR: diana de rapamicina en células de mamífero (mammalian Target of Rapamycin)

NHSN: Red Nacional de Seguridad Sanitaria de los EEUU (National Healthcare Safety Network)

NIH: Institutos Nacionales de la Salud de los EEUU (national institutes of health)

NLR: receptores para dominios de oligomerización para la unión a nucleótidos

NODTC: comité nacional de trasplante y donación de órganos en China (National Organ Donation and Transplantation Committee)

NTA: necrosis tubular aguda

OEO: Organización de Intercambio de Órganos

ONT: Organización Nacional de Trasplantes

OPTN: Red de Procuración y Trasplante de Órganos

OR: odds ratio

ORENUC: clasificación de los factores de riesgo de ITU

ORL: otorrinolaringológico

PCR: reacción en cadena de la polimerasa

PDGF: factor de crecimiento derivado de plaquetas

PJP: *Pneumocystis jiroveci*

PL: Politano-Leadbetter

pmp: por millón de población

PNA: pielonefritis aguda

PPD: prueba cutánea de derivado proteico purificado

PRA: porcentaje de reactividad contra el panel

PRR: receptores de reconocimiento de patrones

PSA: antígeno prostático específico

QD: cuatro veces al día.

RBP: proteína ligando del retinol

RESITRA: Red Española para la Investigación en el Trasplante

RIFLE: riesgo, daño, fallo, pérdida de la función renal y enfermedad terminal renal (Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function and End-stage kidney disease)

RMN: resonancia magnética nuclear

ROC: curva de Característica Operativa del Receptor

SAT: toxina autotransporte

SD: desviación estándar

sIL-R: receptor soluble de interleuquina

SPECT: Tomografía Computerizada por Emisión de Fotón Único

TAC: tomografía axial computarizada

TBI: radiación corporal total letal

TFG: tasa de filtración glomerular

TGF-b: factor de crecimiento transformador

TID: Tres veces al día

TLR: receptores tipo Toll

TMAO: N-óxido de Trimetilamina

TMP/SMX: Trimetoprim-sulfametoxazol

TNF: factor de necrosis tumoral

UFC: unidades formadoras de colonias (CFU por sus siglas en inglés)

UFC/ml: unidades formadoras de colonias por mililitro

UNOS: Red Unida para Compartir Órganos de los EEUU (United Network for Organ Sharing)

VEB: virus de Epstein Barr

VHB: virus de la hepatitis B

VHC: virus de la hepatitis C

VHH: virus humano herpes

VIH: virus de inmunodeficiencia humana

VU: vesicoureteral

WBC: recuento de leucocitos (white blood cells)

ANEXO 2

Leyenda de figuras

Figura 1. Etiología de la ITU.

Figura 2. Gérmenes causantes de ITU. Distribución por sexos.

Figura 3. Tasas de resistencia para cepas de *E coli*.

Figura 4. Mathieu Jaboulay y su “sutura circular con eversión”.

Figura 5. La triangulación vascular de Carrel para anastomosis termino-terminal.

Figura 6. Trasplante renal en el hombre.

Figura 7. Madame Renard y su hijo Marius, a quien donó un riñón. Implantación pelviana del riñón con restablecimiento de la vía urinaria.

Figura 8. Imagen de Joseph Murray y su equipo realizando el primer trasplante de riñón exitoso en 1954 utilizando como donante al gemelo idéntico del receptor.

Figura 9. A: Anastomosis renopélvica y renorenal. B: Anastomosis arterial renoaortica termino-terminal. C: Anastomosis pielopielica. D: Stent doble J.

Figura 10. Número de donantes cadáver por millón de población en Europa en 2014.

Figura 11. A y B: número de trasplantes renales en Suecia de forma anual. LD (rojo): donante vivo. DD (azul): donante cadáver.

Figura 12. Distribución de la edad en la muestra general.

Figura 13. Distribución de la edad en los grupos A y B.

Figura 14. Distribución de la edad en el grupo A.

Figura 15. Distribución de la edad en el grupo B.

Figura 16. Distribución de la edad en subgrupos del grupo A.

Figura 17. Media de la edad en subgrupos del grupo A.

Figura 18. Distribución de la edad en los subgrupos del grupo B.

Figura 19. Media de la edad en los subgrupos del grupo B.

Figura 20. Distribución del IMC en la muestra general.

Figura 21. Distribución del IMC en los subgrupos del grupo A.

Figura 22. Media del IMC en los subgrupos del grupo A.

Figura 23. Media del IMC en los subgrupos del grupo B.

Figura 24. Distribución del Número de Urocultivos positivos en el año en el grupo A.

Figura 25. Distribución del Número de Urocultivos positivos en el año en los subgrupos del grupo A.

Figura 26. Media del Número de Urocultivos positivos en el año en los subgrupos del grupo A.

Figura 27. Distribución del Resultado del Último Urocultivo en el grupo A.

Figura 28. Distribución del Resultado del Último Urocultivo en los subgrupos del grupo A.

Figura 29. Media del Resultado del Último Urocultivo en los subgrupos del grupo A.

ANEXO 3

Leyenda de tablas

Tabla 1. Clasificación tradicional y mejorada de ITU según lo propuesto por la ESIU.

Tabla 2. Factores de riesgo del huésped para las ITU según la ESIU.

Tabla 3. Parámetros para clasificar las ITU y evaluar su severidad.

Tabla 4. Criterios para el diagnóstico de ITU, modificado de acuerdo con IDSA y *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases guidelines*.

Tabla 5. Criterios de diagnóstico de bacteriuria asintomática.

Tabla 6. Tratamiento empírico de cistitis aguda no complicada.

Tabla 7. Recomendaciones en el tratamiento antimicrobiano empírico inicial en pielonefritis aguda no complicada en casos leves.

Tabla 8. Recomendaciones en el tratamiento antimicrobiano empírico inicial en pielonefritis aguda no complicada en casos graves.

Tabla 9. Recomendaciones para la terapia antimicrobiana en Urología.

Tabla 10. Profilaxis antimicrobiana continua para las mujeres con ITU recurrentes.

Tabla 11. Profilaxis antimicrobiana postcoital para las mujeres con ITU recurrentes.

Tabla 12. Hospitales incorporados al trasplante renal en las décadas de 1970 y 1980.

Tabla 13. Características de los trasplantados renales

Tabla 14. Edad en los grupos A y B.

Tabla 15. Edad en subgrupos del grupo A.

Tabla 16. Edad en subgrupos del grupo B.

Tabla 17. IMC en subgrupos del grupo A.

Tabla 18. IMC en subgrupos del grupo B.

Tabla 19. Número de Urocultivos positivos en el año en los subgrupos del grupo A.

Tabla 20. Resultado positivo del Último Urocultivo en subgrupos del grupo A.

Tabla 21. Distribución de variables sobre la evolución del trasplante.

Tabla 22. Comparación de variables y condiciones entre los grupos A y B.

Tabla 23. Distribución de variables y condiciones en el grupo A.

Tabla 24. Comparación de variables y condiciones entre subgrupos del grupo A.

Tabla 25. Distribución de variables y condiciones en el grupo de pacientes del grupo B.

Tabla 26. Comparación de variables y condiciones entre subgrupos del grupo B.

Tabla 27. Distribución de pacientes respecto al sexo en la muestra y en los grupos A y B.

Tabla 28. Comparación en función del sexo entre el grupo A y B.

Tabla 29. Distribución de pacientes en subgrupos del grupo A en función del sexo.

Tabla 30. Comparación entre subgrupos del grupo A en función del sexo.

Tabla 31. Distribución de pacientes de los subgrupos del grupo B en función del sexo.

- Tabla 32. Comparación entre subgrupos del grupo B en función del sexo.
- Tabla 33. Distribución de pacientes en función de la presencia o no de ITU pretrasplante en los pacientes del grupo A y B.
- Tabla 34. Comparación de pacientes en función de la presencia o no de ITU pretrasplante entre el grupo A y B.
- Tabla 35. Distribución de pacientes en función de la presencia o no de ITU pretrasplante en los subgrupos del grupo A.
- Tabla 36. Comparación entre subgrupos del grupo A en función de la presencia o no de ITU pretrasplante.
- Tabla 37. Distribución de pacientes de los subgrupos del grupo B en función de la presencia o no de ITU pretrasplante.
- Tabla 38. Comparación de subgrupos del grupo B en función de la presencia o no de ITU pretrasplante.
- Tabla 39. Distribución de los pacientes en función de los microorganismos de los urocultivos en el grupo A.
- Tabla 40. Distribución de los pacientes en función de los microorganismos de los urocultivos por subgrupos del grupo A.
- Tabla 41. Comparación de subgrupos del grupo A en función de los microorganismos de los urocultivos.
- Tabla 42. Distribución de pacientes en función de la Resistencia a antibióticos en el grupo A.
- Tabla 43. Distribución de pacientes según la Sensibilidad y Resistencia a antibióticos por subgrupos del grupo A.
- Tabla 44. Comparación de subgrupos del grupo A según la Sensibilidad y Resistencia a antibióticos.
- Tabla 45. Distribución de las causas de la insuficiencia renal crónica en GA y GB.
- Tabla 46. Distribución de las causas de la insuficiencia renal crónica en los subgrupos del grupo A.
- Tabla 47. Comparación de las causas de la insuficiencia renal crónica entre subgrupos del grupo A.
- Tabla 48. Distribución de las causas de la insuficiencia renal crónica en los subgrupos del grupo B.
- Tabla 49. Distribución de pacientes del grupo A y B en función de los inmunosupresores que reciben.
- Tabla 50. Comparación del grupo A y B en función de los inmunosupresores que reciben.
- Tabla 51. Distribución de pacientes por subgrupos del grupo A en función de los inmunosupresores que reciben.
- Tabla 52. Comparación de subgrupos del grupo A en función de los inmunosupresores que reciben.

Tabla 53. Distribución de pacientes en subgrupos del grupo B en función de los inmunosupresores que reciben.

Tabla 54. Comparación entre subgrupos del grupo B en función de los inmunosupresores que reciben.

Tabla 55. Distribución de diagnósticos secundarios en los grupos A y B.

Tabla 56. Comparación de los grupos A y B en función de los diagnósticos secundarios.

Tabla 57. Distribución de diagnósticos secundarios en los subgrupos del grupo A.

Tabla 58. Comparación de subgrupos del grupo A según los diagnósticos secundarios.

Tabla 59. Resumen de proporciones de los diagnósticos secundarios en los subgrupos del GA.

Tabla 60. Distribución de los diagnósticos secundarios en los subgrupos del GB.

Tabla 61. Comparación de los subgrupos del grupo B en función de los diagnósticos secundarios.