

**UNIVERSIDAD DE MÁLAGA**

**Facultad de Medicina**

**Departamento de Medicina y Dermatología**



**TESIS DOCTORAL**

**INFECCIONES URINARIAS Y TRASPLANTE RENAL:  
FACTORES DE RIESGO Y MODELO PREDICTIVO**

**Autor:**

**CRISTINA JIRONDA GALLEGOS**

**Directores:**


**DOMINGO HERNÁNDEZ MARRERO**

**PEDRO ARANDA LARA**

**Málaga, 2016**



Publicaciones y  
Divulgación Científica

AUTOR: Cristina Jironda Gallegos  
 <http://orcid.org/0000-0003-0050-6098>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): [riuma.uma.es](http://riuma.uma.es)

**D. Domingo Hernández Marrero**, Profesor Titular de Medicina en la Universidad de Málaga y Director de la Unidad de Gestión Clínica Intercentros de Nefrología de los Hospitales Universitarios Regional de Málaga y Virgen de la Victoria.

**D. Pedro Aranda Lara**, Doctor en Medicina por la Facultad de Medicina de Málaga.

**Certifican que:**

El presente trabajo titulado “INFECCIONES URINARIAS Y TRASPLANTE RENAL: FACTORES DE RIESGO Y MODELO PREDICTIVO”, presentado por D<sup>a</sup>. Cristina Jironda Gallegos, ha sido realizado bajo nuestra dirección y consideramos que reúne las condiciones para ser defendido como TESIS DOCTORAL en la Universidad de Málaga.

Y para que conste a efectos académicos, firmamos el presente certificado en Málaga, a 9 de Noviembre de 2015.



Fdo. D. Domingo Hernández Marrero

INCORPESO EN U.C.-I

Fdo. D. Pedro Aranda Lara



A mis padres



## AGRADECIMIENTOS

A Domingo Hernández, por su colaboración indispensable en el desarrollo de esta tesis y por confiar en mí para este proyecto.

A Pedro Aranda, por ser mi maestro y creer en mí. Gracias por todo.

A Dolores Burgos, por su implicación en este trabajo.

A Mercedes Cabello, por su cariño y sus valiosos consejos.

A Miguel Ángel Frutos, por ser tan generoso y contagiarme su ilusión en el trabajo.

A Luis Miguel Molinero, por su ayuda en el análisis estadístico.

A todos mis compañeros nefrólogos, por enseñarme cada día a ser mejor médico.

A Verónica López y Pedro Ruiz, por acompañarme en esta aventura. A Ana Duarte, por su ayuda en la recogida de datos.

A todos los enfermeros y auxiliares de Nefrología, por su trabajo y entrega.

A la Coordinación de Trasplante de Málaga, por su buen hacer durante tantos años.

A mis compañeros urólogos, cirujanos, patólogos, inmunólogos, anestesistas y radiólogos, por su trabajo y responsabilidad.

A los pacientes trasplantados, por darme lecciones de vida.

A mis padres y a mi hermana, por apoyarme siempre. A Antonio, por estar a mi lado.

A mi familia y mis amigos, por su paciencia.

A todos ellos, GRACIAS



# ÍNDICE

<b>ABREVIATURAS.....</b>	<b>1</b>
<b>I. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>3</b>
I.1 Infecciones en el trasplante renal.....	5
I.2 Cronología de las infecciones postrasplante.....	6
I.3 Fuentes de infección en el trasplante renal .....	7
I.4 Infecciones del tracto urinario en el trasplante renal.....	8
I.5 Epidemiología de las infecciones urinarias en el trasplante renal .....	12
I.6 Factores predisponentes de infecciones urinarias en los receptores de trasplante renal.....	14
I.7 Microbiología en la infecciones urinarias postrasplante .....	21
I.8 Infecciones urinarias recurrentes y microorganismos multirresistentes en trasplante renal.....	23
I.9 Manifestaciones clínicas de las infecciones urinarias en los pacientes trasplantados renales .....	25
I.10 Infección y disfunción crónica del injerto .....	27
I.11 Prevención de las infecciones urinarias en el trasplante renal.....	30

I.12	Tratamiento de las infecciones urinarias en el trasplante renal .....	32
I.13	Bacteriuria asintomática en el trasplante renal .....	34
I.14	Otras infecciones postrasplante .....	35
<b>II.</b>	<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....</b>	<b>39</b>
II.1	Hipótesis .....	41
II.2	Objetivos.....	41
<b>III.</b>	<b>MÉTODOS .....</b>	<b>43</b>
III.1	Diseño del estudio y selección de los pacientes .....	45
III.2	Variables clínicas.....	46
III.3	Definiciones .....	47
III.4	Tratamiento inmunosupresor .....	48
III.5	Profilaxis anti-infecciosa .....	54
III.6	Implantación del catéter ureteral y la sonda vesical .....	55
III.7	Tratamiento de las infecciones urinarias .....	55
III.8	Cálculo del tamaño muestral de infecciones urinarias en trasplante renal	56
III.9	Análisis estadístico .....	56

<b>IV. RESULTADOS .....</b>	<b>59</b>
IV.1 Características generales de los donantes .....	61
IV.2 Características generales de los receptores .....	63
IV.2.1 Características basales de los receptores .....	63
IV.2.2 Características generales del trasplante .....	67
IV.2.3 Características de la evolución de los receptores .....	69
IV.2.4 Características de las complicaciones postrasplante .....	70
IV.2.5 Datos de supervivencia .....	81
IV.3 Infecciones urinarias en el primer año postrasplante.....	84
IV.3.1 Características generales de los pacientes con y sin infecciones urinarias en el primer año postrasplante .....	85
IV.3.2 Factores de riesgo de las infecciones urinarias en el primer año postrasplante. Análisis univariante. ....	89
IV.3.3 Factores de riesgo de las infecciones urinarias en el primer año postrasplante. Análisis multivariante.....	91
IV.3.4 Nomograma para las infecciones urinarias en el primer año postrasplante .....	92
IV.4 Infecciones urinarias durante el ingreso del trasplante renal.....	97
IV.4.1 Características generales de los pacientes con y sin infecciones urinarias durante el ingreso.....	98
IV.4.2 Factores de riesgo asociados al desarrollo de infecciones urinarias durante el ingreso. Análisis univariante. ....	100
IV.4.3 Factores de riesgo asociados al desarrollo de infecciones urinarias durante el ingreso. Análisis multivariante. ....	103

IV.4.4	Nomograma para las infecciones urinarias durante el ingreso hospitalario .....	103
IV.5	Infecciones urinarias después del alta.....	106
IV.5.1	Características generales de los pacientes con y sin infecciones urinarias tras el alta.....	108
IV.5.2	Factores de riesgo relacionados con las infecciones urnarias tras el alta. Análisis univariante. ....	110
IV.5.3	Factores de riesgo relacionados con las infecciones urnarias tras el alta. Análisis multivariante. ....	111
IV.5.4	Nomograma de infecciones urinarias tras el alta .....	111
IV.6	Infecciones urinarias tras un mes postrasplante.....	114
IV.6.1	Características generales de los pacientes con y sin infecciones urinarias tras un mes postrasplante.....	115
IV.6.2	Factores de riesgo relacionados con las infecciones urinarias tras un mes postrasplante. Análisis univariante.....	117
IV.6.3	Factores de riesgo relacionados con las infecciones urinarias tras un mes postrasplante. Análisis multivariante. ....	119
IV.6.4	Nomograma de infecciones urinarias tras un mes postrasplante .	119
IV.7	Número de infecciones urinarias tras el alta.....	123
IV.7.1	Factores de riesgo relacionados con el número de infecciones urinarias tras el alta. Análisis univariante.....	124
IV.7.2	Factores de riesgo relacionados con el número de infecciones urinarias tras el alta. Análisis multivariante. ....	125

<b>V.</b>	<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>129</b>
V.1	Epidemiología.....	132
V.2	Uropatógenos.....	134
V.3	Género femenino .....	136
V.4	Edad de donante y receptor .....	138
V.5	Tiempo en diálisis.....	139
V.6	Sondaje vesical .....	140
V.7	Infección del tracto urinario previa .....	141
V.8	Técnica de diálisis .....	141
V.9	Terapia de inducción con anticuerpos .....	142
V.10	Tutor ureteral .....	144
V.11	Rechazo agudo .....	145
V.12	Infección por CMV .....	147
V.13	Injertos procedentes de donantes fallecidos.....	149
V.14	Diabetes Mellitus .....	150
V.15	Retrasplante .....	151
V.16	Complicaciones urológicas .....	152
V.17	Reflujo vesicoureteral .....	152

V.18 Supervivencia.....	153
V.19 Función retrasada del injerto.....	155
V.20 Limitaciones.....	156
V.21 Futuras direcciones .....	157
<b>VI. CONCLUSIONES .....</b>	<b>161</b>
<b>VII. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>165</b>

## **ABREVIATURAS**

**ACV:** accidente cerebro-vascular

**AUC:** área bajo la curva

**B:** coeficiente beta

**BA:** bacteriuria asintomática

**CMV:** citomegalovirus

**CUMS:** cistouretrografía miccional seriada

**DE:** desviación estándar

**DM:** diabetes mellitus

**DP:** diálisis peritoneal

**FRI:** función retrasada del injerto

**HD:** hemodiálisis

**HR:** hazard ratio

**IRC:** insuficiencia renal crónica

**ITU:** infección del tracto urinario

**LI:** límite inferior

**LS:** límite superior

**MMF:** micofenolato mofetil

**MMR:** microorganismos multirresistentes

**NAE:** nefroangiosclerosis

**OR:** odds ratio

**PNA:** pielonefritis aguda

**RA:** rechazo agudo

**RVU:** reflujo vesicoureteral

**TCE:** traumatismo cráneo-encefálico

**TIF:** tiempo de isquemia fría

**TMP-SMX:** Trimetoprim-sulfametoxazol

**TOS:** trasplante de órgano sólido



# I. INTRODUCCIÓN

*“Para mí no hay emoción o satisfacción comparable a la que produce la actividad creadora, tanto en ciencia como en el arte, literatura u otras ocupaciones del intelecto humano. Mi mensaje, dirigido sobre todo a la juventud, es que si sienten inclinación por la ciencia, la sigan, pues no dejará de proporcionarles satisfacciones inigualables. Ciertamente abundan los momentos de desaliento y frustración, pero estos se olvidan pronto, mientras que las satisfacciones no se olvidan jamás”*

Severo Ochoa (1905-1993). Premio Nobel de Medicina, 1959.

*"Nunca consideres el estudio como una obligación sino como una oportunidad para penetrar en el bello y maravilloso mundo del saber"*

Albert Einstein (1879-1955). Físico alemán.



## **I.1 INFECCIONES EN EL TRASPLANTE RENAL**

El trasplante de riñón es el trasplante de órgano sólido más frecuente, y está considerado como el tratamiento de elección en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal <sup>1</sup>.

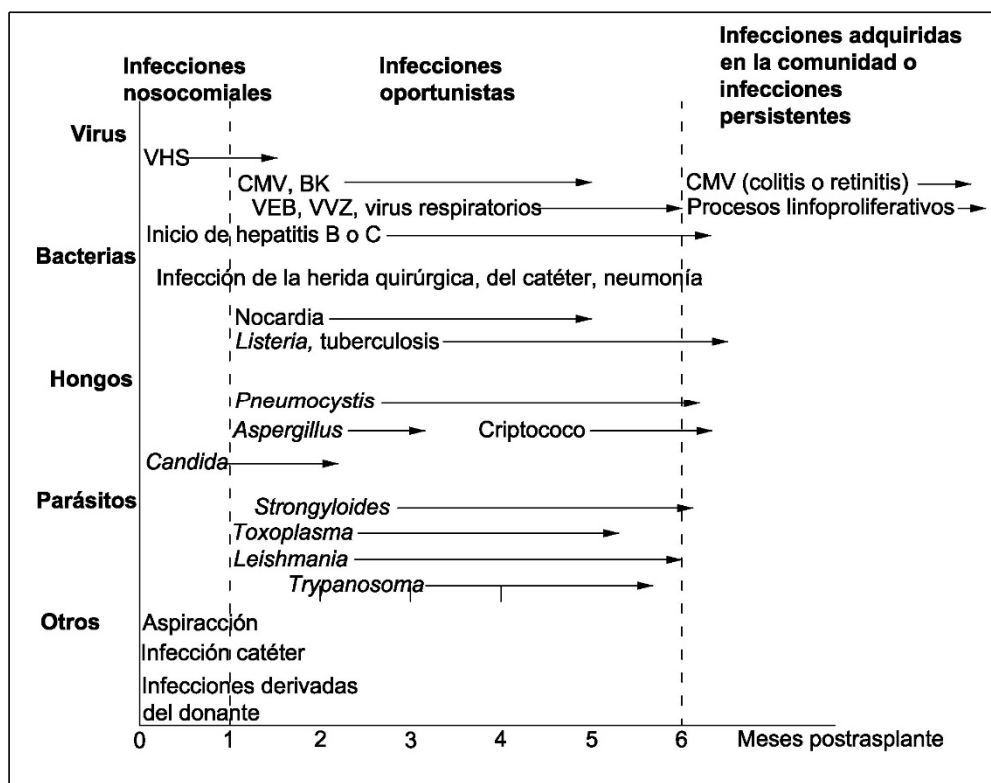
El primer trasplante renal con supervivencia a largo plazo tuvo lugar en 1954 en el Hospital Brigham de Boston, por parte del equipo médico formado por los Drs. Murray, Harrison y Merrill; el donante y el receptor eran gemelos univitelinos. En 1990 el Dr. Joseph Murray recibió el Premio Nobel de Medicina por llevar a cabo el primer trasplante renal con éxito <sup>2,3</sup>.

Las infecciones son una causa frecuente de morbilidad y mortalidad en los receptores de un trasplante renal <sup>4</sup>. Por lo tanto, la prevención y tratamiento adecuado de las infecciones son pilares sobre los que debe asentarse un programa de trasplante renal de calidad. Los receptores de trasplante de un órgano sólido (TOS) son susceptibles de padecer una gran variedad de complicaciones infecciosas, que se presentan con frecuencia con síntomas poco específicos imitando otras complicaciones como el rechazo o la toxicidad farmacológica. El correcto tratamiento de las infecciones en el receptor de un trasplante se ve dificultado por la toxicidad y las interacciones entre los fármacos antimicrobianos y los inmunosupresores, así como por la escasa tolerancia de estos pacientes a ciertos procedimientos diagnósticos agresivos necesarios para establecer un diagnóstico de certeza <sup>5</sup>.

## I.2 CRONOLOGÍA DE LAS INFECCIONES POSTRASPLANTE

El paciente que recibe un TOS presenta una evolución cronológica determinada en lo que se refiere a los riesgos de infección, que varía en función al periodo postrasplante y que es fundamental conocer para el diagnóstico precoz y el enfoque del tratamiento. Esta cronología fue definida por Rubin et al hace más de 30 años en pacientes con trasplante renal, posteriormente se ha revisado y sigue siendo útil en la actualidad (Figura 1) <sup>6,7</sup>.

**Figura 1. Cronología de las infecciones postrasplante** (cuadro adaptativo de la clasificación de Rubin <sup>7</sup>)



## Introducción

De forma resumida, en el primer mes postrasplante los pacientes presentan infecciones nosocomiales derivadas de la intervención quirúrgica y del uso de sondaje vesical y catéteres intravenosos, así como infecciones procedentes del donante <sup>4</sup>. En el período comprendido entre el primer y el sexto mes es mayor el riesgo de infecciones oportunistas (enfermedad por citomegalovirus (CMV), infección fúngica invasora...), pues es el período en el que la inmunosupresión es máxima. A partir del sexto mes los pacientes presentan infecciones comunitarias, de forma similar a la población general, pero también puede producirse reactivación de ciertos virus latentes, tales como virus BK o CMV.

Sin embargo, recientemente se ha descrito que una proporción de pacientes con TOS presenta infección oportunista de forma tardía, es decir, más allá del sexto mes postrasplante, condicionado por diversos factores como el incremento en la edad del receptor, la sobreinmunosupresión, el uso de profilaxis prolongadas (p. ej., antivirales) <sup>6</sup>, el desarrollo de insuficiencia renal postrasplante y la aparición de complicaciones en el periodo inicial postrasplante <sup>5</sup>. Así pues, siendo válidos los postulados de Rubin para la infección tras el TOS, no podemos olvidar que ciertos pacientes pueden presentar infecciones oportunistas en el período tardío <sup>6</sup>.

### **I.3 FUENTES DE INFECCIÓN EN EL TRASPLANTE RENAL**

Los pacientes que reciben un trasplante renal tienen factores predisponentes de infección diferentes de los de la población general. Es necesario considerar la situación

pretrasplante, la posible transmisión de infecciones a través del propio injerto renal, las complicaciones que hayan ocurrido en el postrasplante inmediato, el grado de inmunosupresión del paciente y sus comorbilidades <sup>5</sup>.

#### **I.4 INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO EN EL TRASPLANTE RENAL**

La infección del tracto urinario se diagnostica en base a las guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas <sup>8</sup> y la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas <sup>9</sup>. Las definiciones más importantes las detallamos a continuación:

- ITU: Invasión patológica del urotelio que conlleva una respuesta inflamatoria. Puede presentar manifestaciones clínicas. Debe ser definida en base a cultivos de orina <sup>10</sup>.
- Bacteriuria: Crecimiento significativo de patógenos en el tracto urinario ( $\geq 10^5$  UFC/ml en cultivo de orina). Posteriormente Stamm propuso una definición más exigente, el crecimiento de uropatógenos  $\geq 10^2$  UFC/ml <sup>11</sup>. Ambas definiciones están aceptadas actualmente.
- ITU sintomática: ITU que presenta disuria, urgencia miccional y dolor suprapúbico. Dolor y molestias en el área del injerto o región costovertebral pueden indicar implicación del tracto urinario superior. Algunos pacientes pueden presentar fiebre, malestar general o sepsis sin clínica miccional.

## Introducción

- Bacteriuria Asintomática (BA): el crecimiento significativo de patógenos en el tracto urinario ( $\geq 10^5$  UFC/ml) en ausencia de síntomas atribuibles a infección. En el caso de la mujer son necesarios dos cultivos positivos separados más de 24 horas. En el caso del hombre es suficiente con un único cultivo positivo, ya que el riesgo de contaminación es menor.
- Piuria: Presencia de al menos 10 leucocitos en el sedimento urinario. Es indicativa de respuesta inflamatoria en el urotelio. Puede estar asociada con bacteriuria (ITU bacteriana) o ser estéril (relacionada con tuberculosis o neoplasia).
- ITU recurrente: presencia de al menos tres episodios de ITU sintomática en un periodo de 12 meses o bien dos episodios en 6 meses documentados con urocultivos positivos.
- ITU recidivante: la recurrencia, en menos de 6 meses, de la infección por el mismo patógeno con el mismo antibiograma después de recibir tratamiento antibiótico apropiado.
- ITU no complicada: ITU en paciente inmunocompetente sin anomalías de la vía urinaria.
- ITU complicada: ITU en pacientes con irregularidades de la vía urinaria, o enfermedades subyacentes que incrementen el riesgo de infecciones, Por lo tanto, una ITU en un paciente trasplantado se considera complicada.
- Bacteriemia: bacteria presente en sangre y confirmada por cultivo.

La infección urinaria es la infección más frecuente en los pacientes trasplantados renales, con un rango muy amplio publicado en la literatura (aproximadamente del 6 al 86%), y suponen del 40-50% de todas las complicaciones infecciosas. La tasa de

## Introducción

primeras infecciones en los primeros tres años de seguimiento es del 45% <sup>4</sup>. Los pacientes trasplantados renales desarrollan ITU de forma más frecuente que la población general. La frecuencia de ITU depende de muchos factores tales como la edad, el género, la función renal, la comorbilidad del receptor y el protocolo de inmunosupresión <sup>1</sup>. Con el screening pretrasplante, la vacunación de donante y receptor, la vigilancia postrasplante y la profilaxis, el impacto de las infecciones se ha reducido en los últimos años <sup>4</sup>.

La mayoría de las ITU (en torno al 74%) ocurren durante el primer año post-trasplante, y el 81.9% de ellas en los primeros tres meses tras la cirugía. Durante el segundo año la proporción de ITU desciende hasta el 35.7%, y posteriormente hasta el 21.5% durante los siguientes 4 años de seguimiento <sup>1</sup>.

A pesar de los avances en la técnica quirúrgica y en la inmunosupresión del trasplante renal, las ITU continúan siendo un problema importante. Por lo tanto la prevención, el diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado son cruciales <sup>12</sup>. Los esquemas de profilaxis actuales han conseguido disminuir notablemente la incidencia de ciertas infecciones. Sin embargo, han aparecido patógenos emergentes, como bacterias multirresistentes o el poliomavirus humano, que se han convertido en un reto para optimizar el manejo del paciente con trasplante renal o pancreático. El conocimiento de la patología infecciosa asociada al trasplante y su cronología permitirá al clínico optimizar el manejo y tratamiento de este grupo de pacientes inmunodeprimidos <sup>6</sup>.

Los bacilos Gram-negativos son los responsables de más del 70% de las ITU. La etiología más frecuente son las enterobacterias, predominantemente *Escherichia coli* (al



## Introducción

igual que en la población general) y *Klebsiella* spp., seguidas de *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterococcus* spp. La *Pseudomonas aeruginosa* es más frecuente que en la población general, especialmente en casos de pielonefritis aguda. Se ha descrito una incidencia mayor de *P. aeruginosa*, *Estafilococos* coagulasa negativos y *Enterobacter cloacae* en las primeras 3-5 semanas después del trasplante renal, y posteriormente mayor frecuencia de *Escherichia coli* y *Enterococos* durante las semanas 6 a 12<sup>5</sup>.

Es muy importante destacar el incremento progresivo de infección urinaria por enterobacterias resistentes a cefalosporinas (cromosómica o por producción de betalactamasa de espectro ampliado) que puede llegar a representar cerca de un 20% de las infecciones urinarias. La elevada incidencia de este tipo de infecciones es secundaria a múltiples factores, pero la colonización rectal pretrasplante podría ser importante en su desarrollo.

La infección urinaria en el trasplantado renal puede tratarse de una cistitis, prostatitis, orquiepididimitis, pielonefritis de riñón propio y pielonefritis del injerto, cada una de ellas con un comportamiento y enfoque particulares.

El tratamiento antibiótico empírico de la infección urinaria del trasplantado renal dependerá en gran medida de los índices de resistencia bacteriana de cada centro. Por lo general, se aconseja un tratamiento activo frente a *P. aeruginosa* en las infecciones urinarias precoces (en los primeros 3 meses postrasplante). Dado que en estos pacientes la incidencia de infección por enterobacterias resistentes a cefalosporinas puede ser elevada, podría ser aconsejable escoger un carbapenem como tratamiento empírico inicial<sup>6</sup>.

## **I.5 EPIDEMIOLOGÍA DE LAS INFECCIONES URINARIAS EN EL TRASPLANTE RENAL**

La causa más frecuente de hospitalización por infección bacteriana en el trasplante renal es la ITU, seguida por la neumonía, las infecciones postoperatorias y la sepsis <sup>4</sup>.

La ITU es la complicación infecciosa más frecuente después del trasplante renal y supone la mayor causa de morbilidad y mortalidad entre los pacientes trasplantados <sup>13</sup>, <sup>14</sup>. Representa el 40-50% de todas las complicaciones infecciosas <sup>10</sup>, y se asocia con deterioro de función del injerto renal, pérdida del injerto y muerte <sup>14, 15, 16</sup>. La prevalencia puede ser superior al 60% durante el primer año postrasplante <sup>17, 18</sup>.

La incidencia reportada de ITU postrasplante varía considerablemente en la literatura (10 - 98%). Esta variabilidad depende de diversos factores, entre los que destacan el diseño del estudio, los brotes de infección en cada centro, la falta de uniformidad en las definiciones y en los criterios diagnósticos y las diferentes estrategias en el tratamiento antibiótico <sup>10, 19</sup>.

La frecuencia de ITU ha disminuido en los últimos 30 años debido a la mejora en las técnicas quirúrgicas, la rápida retirada de la sonda vesical, el donante vivo, la mejora del tratamiento inmunosupresor y los protocolos de profilaxis antibiótica. Así, se ha conseguido una tasa de supervivencia del injerto al primer año de más del 90% y una mortalidad relacionada con la infección de menos de un 5% <sup>20</sup>. Sin embargo, es deseable disminuir aún más la incidencia en el futuro <sup>10, 14</sup>.

## Introducción

Podemos destacar algunos trabajos que estudian la incidencia de ITU en pacientes trasplantados renales. Takai et al informaron que el 26% de los 363 pacientes trasplantados de su estudio desarrollaron al menos una ITU en un periodo de cuatro años <sup>1, 21</sup>. Por otra parte, Martínez-Marcos et al señala que el 63% de 50 pacientes trasplantados seguidos durante el primer año postrasplante desarrollan alguna ITU <sup>1, 22</sup>. En el estudio de Pellé et al, el 75% de los pacientes presentaron al menos una ITU durante los primeros cinco años de seguimiento <sup>1, 16</sup>. En el estudio de Valera <sup>12</sup> con 161 pacientes trasplantados entre 2003 y 2005, el 25% de los pacientes desarrollaron al menos una ITU. En un estudio multicéntrico y prospectivo, se informa de un 26% de incidencia de ITU durante el primer año postrasplante en pacientes que reciben un régimen estándar de inmunosupresión con tacrolimus, MMF y esteroides <sup>23, 24</sup>. Por otra parte, la prevalencia de ITU recurrente oscila entre el 2.9% y el 27% de los trasplantados renales <sup>23, 25, 26</sup>.

La incidencia de ITU difiere según el órgano trasplantado. De los 2405 pacientes seguidos durante tres años en La Red Española de Investigación de la Infección en el Trasplante (RESITRA), la incidencia de cistitis por cada 100 pacientes y año fue de 13.84% para el trasplante renal, 3.09% para el hepático, 2.41% para el cardiaco y 1.36% para los receptores de trasplante pulmonar. La incidencia de pielonefritis por cada 100 pacientes y año fue de 3.66% para el trasplante renal, 0.8% para el hepático, 0.3% para el cardiaco y 0.6% para los receptores de trasplante pulmonar. La bacteriemia secundaria a ITU se observó en el 39% de los trasplantados renales, el 3% de los hepáticos, el 3% de los cardiacos y el 0% en los trasplantados pulmonares <sup>23</sup>. El registro español RESITRA aporta datos de más de 2000 pacientes trasplantados renales con al

menos un año de seguimiento, e informa de un 84% de casos de ITU sintomática observadas en los primeros seis meses <sup>20, 23, 27</sup>.

La ITU puede ocurrir en cualquier momento tras el trasplante pero la incidencia es mayor en los primeros seis meses, debido a la cirugía reciente, el uso de sondaje vesical y de tutor ureteral. Las ITU que ocurren de forma temprana tras el trasplante renal incrementan los costes de hospitalización de forma adicional <sup>20, 23</sup>. Es de destacar que las ITU que ocurren después de los 6 primeros meses se asocian con incremento de la Crs por encima de 2 mg/dl <sup>10</sup>.

La bacteriemia asociada a mortalidad en el primer mes postrasplante puede alcanzar el 11% según algunos estudios. Las ITU en los primeros 3-6 meses postrasplante, según datos publicados en 1992, suponen del 7 al 40% de los casos de bacteriemia <sup>10, 28</sup>.

### **I.6 FACTORES PREDISPONENTES DE INFECCIONES URINARIAS EN LOS RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL.**

El riesgo para el desarrollo de las ITU postrasplante es de origen multifactorial y está determinado por la interacción entre las características del paciente y los agentes patogénicos. En una revisión publicada en 2013 en la revista American Journal of Transplantation, se recogieron los principales factores de riesgo para el desarrollo de ITU en pacientes trasplantados renales <sup>23</sup>.

## Introducción

Numerosos estudios han analizado los diferentes factores asociados con las ITU en receptores de trasplante renal. Chuang et al <sup>1,29</sup> identificaron varias características de los pacientes, como el sexo femenino, edad avanzada, historia de RVU, el uso de Azatioprina y el donante cadáver, como factores independientes para la aparición de ITU postrasplante. En el estudio de Dantas et al <sup>1,30</sup> se analizaron factores de riesgo para el desarrollo de ITU después del trasplante renal en un análisis multivariante, incluyendo donante cadáver, duración del sondaje vesical, duración de la hospitalización después de la infección y cambios en el tratamiento inmunosupresor por episodios de rechazo agudo (por ejemplo, el riesgo de bacteriuria aumenta un 5% por cada día de permanencia de la sonda vesical).

Podemos clasificar los factores de riesgo para las ITU según las características del receptor, del injerto renal, de la vía urinaria y de los uropatógenos <sup>10,20,23</sup>.

### **FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON EL RECEPTOR**

Muchos factores predisponentes de las ITU están asociados a las características del receptor, al igual que en la población general. Por ejemplo, en las mujeres, por razones anatómicas se incrementa el riesgo con respecto a los varones. En el caso de los pacientes trasplantados renales, podemos dividir los factores de riesgo en preoperatorios, intraoperatorios y postoperatorios <sup>10</sup>.

Entre los factores preoperatorios destacan los siguientes:

- El sexo femenino. El sexo femenino presenta mayor incidencia de ITU si lo comparamos con los varones <sup>1, 31</sup>. En el estudio de Chuang et al presentaron al menos un episodio de ITU el 68% de las mujeres, y sólo el 30% de los hombres <sup>1, 29</sup>.
- La diabetes mellitus (DM). La DM ha mostrado un incremento en el riesgo de ITU, aunque algunos estudios muestran resultados contradictorios. Sin embargo, existe una fuerte asociación con las ITU fúngicas, sobre todo las causadas por *Candida albicans* <sup>1, 23, 32</sup>.
- Enfermedades sistémicas tratadas con inmunosupresores (p.e. lupus eritomatoso sistémico, artritis reumatoide).
- Anomalías del tracto urinario. Enfermedad renal de base con malformaciones urológicas. Poliquistosis hepato-renal, quistes renales complicados. Cálculos renales. Hiperplasia benigna de próstata. RVU.
- Tiempo en diálisis. El tiempo en diálisis antes de recibir el trasplante renal se asocia de forma negativa con la ITU recurrente, esto puede ser debido a la disminución en el riesgo de infección latente en los riñones nativos con función renal disminuida <sup>14, 20</sup>. Sin embargo, otros estudios presentan este aspecto como un factor de riesgo <sup>1</sup>.
- Edad avanzada. La edad avanzada también es conocida como un factor de riesgo independiente de desarrollo de ITU postrasplante. En el estudio de Chuang et al <sup>1, 29</sup>, el 55% de los pacientes con 65 años o más presentaron algún episodio de ITU, comparado con el 30% de los pacientes menores de 30 años.
- Reflujo vesicoureteral conocido antes del trasplante. Vejiga neurógena.

## Introducción

- Malnutrición
- ITU pretrasplante

Entre los factores de riesgo intraoperatorios, podemos destacar:

- Sondaje vesical. El riesgo de bacteriuria se incrementa un 5% por cada día de permanencia del catéter uretral <sup>33</sup>. La retirada precoz de la sonda, aproximadamente al quinto día de la cirugía, es muy importante para la prevención de las ITU.
- Tutor ureteral. Durante le cirugía del trasplante renal es habitual la colocación del tutor ureteral para proteger la sutura vesicoureteral, pero se asocia con un incremento de 1.5 del riesgo relativo para la aparición de ITU <sup>34</sup>. Fayek et al. informan de una incidencia de ITU del 14.2% en pacientes trasplantados con tutor ureteral, comparado con el 7.9% en pacientes sin tutor <sup>23, 35</sup>. Desde que la permanencia del tutor durante más de 30 días se relacionó con un incremento del riesgo de ITU, se sugiere la retirada en las primeras cuatro semanas tras el trasplante <sup>36</sup>.
- Injertos procedentes de donante cadáver <sup>30</sup>.
- Infecciones del injerto
- Retrasplante <sup>14</sup>.
- Trasplante riñón-páncreas <sup>4</sup>.
- Reintervención quirúrgica con manipulación del injerto.

Como factores de riesgo postoperatorios, cabe señalar:

- Excesiva inmunosupresión. El tratamiento inmunosupresor potente, incluyendo la inducción con anticuerpos, incrementa el riesgo de infecciones, como demuestran numerosos estudios. Es evidente que una inmunosupresión elevada aumenta en riesgo de infecciones, incluyendo las ITU <sup>4, 37</sup>. Regímenes basados en antimetabolitos (azatioprina y MMF) predisponen a supresión de la médula ósea, y la terapia de inducción con anticuerpos (como la globulina antitimocítica) conduce a la mayor incidencia de ITU <sup>1, 23</sup>.
- Disfunción <sup>38</sup> y rechazo del injerto <sup>16</sup>.
- Instrumentación del tracto urinario
- Número de ITU.
- RVU del injerto.
- Estenosis uretral
- Fístula urinaria
- Enfermedad por CMV
- Primera ITU por *E coli*
- Niveles de Crs > 2 mg/dl, dosis de prednisona > 20 mg/día, procesos inmunológicos, infecciones virales (p.e CMV) así como dosis elevadas de inmunosupresión <sup>23</sup>, son factores asociados con ITU tardías, después de los primeros 6 meses postrasplante.



## **FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON EL INJERTO**

El trasplante renal procedente de un donante cadáver incrementa la incidencia de ITU post-operatorias <sup>14, 30</sup>. El uso de órganos procedentes de donante vivo conduce a una menor tasa de ITU y otras complicaciones, quizá por el corto periodo de isquemia fría y por el daño menos severo en la isquemia-reperusión, lo cual también se asocia a menor frecuencia de función retrasada del injerto.

El rechazo agudo, según algunos estudios y como veremos más adelante, también se asocia con incremento en la incidencia de ITU, especialmente en pacientes que reciben globulina antitimocito en la inducción <sup>10, 30</sup>.

## **FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON LA ANATOMÍA DE LA VÍA URINARIA**

La probabilidad de ITU está aumentada en pacientes con alteraciones anatómicas que conducen a desarrollo de estasis de la orina, reflujo o cálculos. Esta asociación es más importante en los pacientes trasplantados renales.

El estasis de la orina se puede originar por obstrucción de la unión pieloureteral o vesicoureteral, disfunción de la vejiga o alteraciones en la uretra. Así, el RVU puede ser primario o secundario.

## Introducción

El RVU primario afecta solo a los riñones nativos, y es debido a la alteración en los mecanismos que afectan a los orificios ureterales. El secundario se debe a anomalías de la vía urinaria, puede afectar a riñones nativos y trasplantados. La mayoría de los trasplantes renales son heterotópicos, y generalmente se implantan en la fosa iliaca. El uréter generalmente se anastomosa a la vejiga, y aunque el túnel de la anastomosis suele ser corto, muchas de estas anastomosis originan reflujo.

Los riñones nativos, los riñones poliquísticos y los uréteres que permanecen después de una nefrectomía, pueden actuar como reservorio de patógenos <sup>10,39</sup>.

## **FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON LOS UROPATÓGENOS**

Los organismos que pueden causar ITU tras el trasplante renal pueden ser bacterianos, fúngicos, virales, parasitarios o micobacterias.

Los agentes bacterianos que originan ITU en los pacientes trasplantados renales son similares a los de la población no trasplantada. Como veremos más adelante, las infecciones por Gram-negativos son las responsables del 70% de las ITU <sup>16,19</sup>.

La DM se asocia con ITU principalmente causadas por hongos, sobre todo *Candida albicans* <sup>14</sup>.

## Introducción

El virus BK puede causar nefropatía del injerto, sobre todo en pacientes con elevada inmunosupresión, y origina disfunción en el injerto en el 45% de los casos <sup>40</sup>. La coexistencia de ITU con viremia o infección por CMV, están relacionadas con un estado de sobreinmunosupresión.

Bilharzia (causada por el parásito *Schistosoma haematobium*) es endémica en países africanos, y origina ITU en trasplantados renales con mucha frecuencia <sup>41</sup>.

Por último, *Mycobacteria tuberculosis* puede contraerse o reactivarse en pacientes trasplantados renales y conducir a ITU <sup>10</sup>.

## I.7 MICROBIOLOGÍA EN LA INFECCIONES URINARIAS POSTRASPLANTE

En pacientes trasplantados renales, las ITU por bacterias Gram negativas suponen más del 70%. *Escherichia coli* se considera el uropatógeno más común tanto en pacientes trasplantados renales como en la población general, siendo el causante del 80-90% de las ITU en la población general <sup>1,23</sup>. *E. coli* expresa las fimbrias tipo 1 o fimbrias P, que incrementan la patogenicidad bacteriana en el urotelio <sup>42</sup>.

Otros uropatógenos como *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas species* y *Staphylococcus coagulasa negativo* (p.e. *Staphylococcus saprophyticus*) son frecuentes en las primeras 3-5 semanas tras la cirugía. Sin embargo *Enterococcus* y *E. coli*

## Introducción

aparecen con más frecuencia en las primeras 6-12 semanas repectivamente <sup>1</sup>. Otras bacterias menos comunes causantes de ITU son *Klebsiella* y *Proteus mirabilis*, este último asociado a cálculos renales. La virulencia de las bacterias se incrementa con la inmunosupresión en los pacientes con un injerto renal, lo cual facilita la adherencia al urotelio <sup>43</sup>.

Estos microorganismos son frecuentemente resistentes a Trimetoprim-Sulfametoxazol (TMP-SMX): *E. coli* en un 84%, *Enterobacter cloacae* en un 67%, *Staphylococcus coagulasa negativo* en un 86% y *Enterococcus* species en un 46%, lo cual explica por qué la profilaxis con TMP-SMX para *Pneumocystis jirovecii* no previene estas ITU en los primeros 6 meses postrasplante <sup>1</sup>.

Chuang et al analizaron los uropatógenos causantes de ITU en 213 de un total de 500 trasplantados renales, con un periodo de seguimiento de 42 meses. El más común fue el *E. coli* (29%), seguidos por *Enterococcus* (24%), *Staphylococcus* (12%) y *Klebsiella* (10%) <sup>1,29</sup>.

En un estudio de Iran, *E. coli* se aisló en el 53.3% de las ITU en trasplantados renales <sup>31</sup>.

En otro estudio de Turquía, *E. coli* se cultivó en el 61.3% de los casos <sup>1,44</sup>.

Dantas et al informaron que *Enterobacter cloacae* es responsable del 30.4% de las ITU postrasplante con resistencia a antibióticos <sup>30</sup>.

Rice et al confirman la asociación entre ITU por *E. coli* y alteración en la función del injerto. Pielonefritis agudas sobre el injerto se presentan en el 40% de los pacientes

trasplantados renales con ITU, y el 82% de éstos presentan alteración en la función del injerto definida como un incremento en la creatinina sérica mayor o igual a un 20%. Además, el 62% de los *E. coli* aislados expresan fimbrias P<sup>10</sup>.

La aparición de microorganismos multirresistentes incluyendo los organismos productores de betalactamasas de espectro extendido o BLEE, o bien organismos productores de carbapenemasas, se asocian con peor pronóstico. En el registro español RESITRA, el 26% de los 118 casos de ITU por *E. coli* fueron causados por organismos productores de BLEE<sup>20, 23</sup>.

Una ITU aislada en receptores de un trasplante renal puede ser el reflejo de patógenos causantes de ITU en la población general. Sin embargo, las ITU recurrentes tras el trasplante renal siguen los patrones de resistencia antibiótica<sup>20</sup>.

## **I.8 INFECCIONES URINARIAS RECURRENTE Y MICROORGANISMOS MULTIRRESISTENTES EN EL TRASPLANTE RENAL**

La ITU es una complicación frecuente después del trasplante renal y a menudo conduce a recurrencia de la misma. La ITU recurrente se presenta en el 2.9% al 27% de los pacientes trasplantados renales, con tasas aún más altas en estudios con mayor tiempo de seguimiento<sup>25, 26, 45</sup>. La ITU recurrente después del trasplante renal puede contribuir al incremento de morbilidad y está asociada con pérdida del injerto y muerte<sup>20</sup>.

## Introducción

En los últimos años, la resistencia al tratamiento antibiótico se ha convertido en un importante problema de salud pública a nivel mundial, y varios estudios han informado del incremento en la incidencia de infecciones por microorganismos multirresistentes (MMR) tanto en inmunocompetentes como en inmunodeprimidos. Disponemos de un número reducido de antibióticos para tratar estos patógenos, y la mayoría son de administración parenteral y con numerosos efectos secundarios <sup>15</sup>.

Algunos estudios han informado de la elevada frecuencia de infecciones causadas por MMR en receptores de órganos sólidos, que oscila del 6.5% al 56%. En este sentido, el tratamiento inmunosupresor intenso puede aumentar la susceptibilidad a infecciones por MMR en los pacientes trasplantados <sup>15</sup>.

La asociación entre infecciones causadas por MMR e ITU recurrente no está bien establecida. Tan sólo dos estudios realizados en receptores de trasplante renal, ambos publicados en 2013, informan de la alta tasa de resistencia a antibióticos entre pacientes con ITU recurrente <sup>46, 47</sup>, y en ambos *Klebsiella pneumoniae* fue el uropatógeno presente en la mayoría de los episodios de ITU por MMR. La razón por la que las infecciones causadas por MMR se asocian con ITU recurrente no está bien establecida <sup>15</sup>.

En la población general, el sexo femenino y la DM son dos de los principales factores de la ITU recurrente. Como factores de riesgo para la ITU recurrente en pacientes trasplantados renales, podemos destacar <sup>20</sup>: sexo femenino, DM, tutor ureteral, poliquistosis renal como enfermedad de base, malformaciones urológicas, retrasplante y reflujo vesicoureteral. En algunos trabajos, el factor de riesgo más importante para las ITU recidivante fue la presencia de MMR, especialmente la *K. pneumoniae* <sup>15</sup>.

## **I.9 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS INFECCIONES URINARIAS EN LOS PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES**

La ITU ocurre con mayor frecuencia en el primer año postrasplante. La ITU sintomática se presenta como cistitis (ITU baja), o bien como pielonefritis del injerto o de los riñones nativos (ITU alta).

La cistitis es sin duda la complicación infecciosa más frecuente del paciente trasplantado renal, con una frecuencia aproximada del 80%. Generalmente cursa con polaquiuria, disuria, hematuria y dolor suprapúbico. La fiebre u otros síntomas sistémicos no son comunes <sup>12</sup>. La medida general más efectiva para su prevención es la retirada precoz del sondaje vesical. En líneas generales, debemos considerar no realizar tratamiento antibiótico en la bacteriuria asintomática (aunque este aspecto plantea aun controversias), un ciclo de 7 a 10 días en el caso de cistitis no complicadas y reservar los tratamientos prolongados (6 semanas) para las cistitis recurrentes.

El 20% de los pacientes trasplantados renales desarrollan pielonefritis aguda (PNA) en algún momento de la evolución. La pielonefritis aguda del injerto se caracteriza por fiebre, dolor en la región del injerto renal y reactantes de fase aguda elevados. La frecuencia de PNA ha disminuido gracias el empleo de TMP-SMX de forma profiláctica. Antes de su uso, el 90% de los pacientes desarrollaban PNA. Cursa con fiebre, hematuria, taquicardia, dolor lumbar que se irradia a los riñones nativos, o dolor en el área del injerto.

## Introducción

La asociación de PNA con pérdida del injerto es controvertida, aunque cursa con mayor frecuencia con bacteriemia e inducción de rechazo agudo. En el estudio de Chuang et, 9 de cada 10 pacientes que fallecieron por sepsis presentaron algún episodio de ITU postrasplante <sup>1, 29</sup>. En el estudio de Trzeciak las infecciones fueron la causa más frecuente de ingreso en urgencias, y las ITU y las neumonías las más habituales <sup>48</sup>. La gravedad de las PNA en infecciones producidas por *E. coli* está asociada a la expresión de factores de virulencia (serotipos O:H, expresión de fimbrias P y adhesinas). Pellé publicó mayor frecuencia de PNA en mujeres, y la existencia de una relación significativa entre las ITU y los episodios de rechazo <sup>16</sup>.

Respecto a la PNA de riñón propio, los receptores con poliquistosis renal como enfermedad de base representan un caso particular. En estos pacientes debemos tener en cuenta la posibilidad de crisis quísticas e infecciones urinarias de riñón propio con mayor frecuencia que los trasplantados por otro motivo. Ciertos autores han propuesto realizar una nefrectomía de riñones propios previa al trasplante en pacientes con enfermedad poliquística para minimizar la incidencia de complicaciones. Aunque la indicación de nefrectomía bilateral sigue siendo controvertida, parece claro que el mejor momento para realizarla, cuando esté indicada, es en el mismo acto del trasplante, siendo una maniobra segura en la mayor parte de ocasiones.

La terapia inmunosupresora puede enmascarar los signos de infección, por lo que los pacientes trasplantados renales con ITU se encuentran a menudo asintomáticos, a diferencia de lo que ocurre en pacientes inmunocompetentes ya que no se desarrollan la respuesta inflamatoria secundaria a la infección. Por otra parte, el dolor a menudo está



ausente ya que el riñón trasplantado está denervado. Todo ello puede dificultar el diagnóstico de ITU en pacientes receptores de un injerto renal <sup>10,44</sup>.

En cuanto a la clasificación y severidad de las ITU, clásicamente se han dividido en ITU bajas o altas, no complicadas o complicadas o sepsis urológica. La Asociación Europea de Urología ha sugerido una clasificación basada en características anatómicas, grados de severidad, presencia de factores de riesgo y patógenos causantes <sup>23</sup>.

### **I.10 INFECCIÓN Y DISFUNCIÓN CRÓNICA DEL INJERTO**

La importancia de las ITU en la población trasplantada radica no sólo en su frecuencia, sino en el hecho de constituir un factor de riesgo potencial para la función del injerto a largo plazo y la supervivencia del paciente. Sin embargo, las conclusiones sobre la influencia de las ITU en la función del injerto renal a largo plazo no son consistentes.

En los últimos años, la incidencia de rechazo agudo tras el trasplante ha disminuido gracias a la introducción de potentes inmunosupresores. Pero existen otras causas responsables del daño del injerto a largo plazo, entre ellas las infecciones, que contribuyen al desarrollo de disfunción crónica del injerto. Este grupo de enfermedades infecciosas incluye la nefropatía por poliomavirus BK, la infección por CMV y las infecciones bacterianas (entre estas últimas destacan principalmente las ITU). Otras infecciones menos frecuentes que causan disfunción crónica del injerto incluyen la

## Introducción

crioglobulinemia asociada al VHC, la enfermedad linfoproliferativa postrasplante asociada al VEB y la infección por adenovirus y parvovirus B19 <sup>49, 50, 51</sup>.

La ITU postrasplante a menudo se presenta como PNA en los primeros tres meses, y se asocia con bacteriemia. Es bien conocido que la PNA del injerto causa disfunción aguda sobre el injerto, pero la repercusión a largo plazo no está clara.

Entre los trabajos que proponen la ITU como responsable de disfunción del injerto renal podemos destacar los siguientes:

Un trabajo publicado por Muller en 1998 encuentra que las ITU recurrentes se asocian con el desarrollo de nefropatía crónica del injerto, y que esta asociación alcanza significación estadística después de los dos primeros años postrasplante <sup>49, 52</sup>.

Abbott en una revisión publicada en 2004 sugiere que las ITU tardías se asocian con un incremento de riesgo de muerte y pérdida del injerto. La tasa de pérdida del injerto fue mayor en pacientes con ITU tardías, aunque no de forma estadísticamente significativa <sup>13, 49</sup>.

Un artículo de Dupont de 2007 muestra un incremento en la prevalencia de daño sobre el injerto en pacientes con historia de ITU recurrente <sup>26, 49</sup>.

Pellé et al en 2007 <sup>16, 17</sup> indicaron que la PNA del injerto era un factor de riesgo para el desarrollo de disfunción del injerto. Cuatro años después del trasplante renal, la media

## Introducción

de filtrado glomerular para los pacientes con PNA fue un 50% menor que en los pacientes que no desarrollaron ITU o en los que presentaron ITU no complicadas <sup>1, 16</sup>.

Sin embargo, otros autores no encuentran esta asociación entre ITU y disfunción crónica del injerto:

El estudio de Giral de 2002 sugiere que el impacto global de las ITU sobre la supervivencia del injerto no es significativo, pero un análisis de subgrupos de pacientes que presentan infecciones durante los tres primeros meses sugiere otros efectos adversos a largo plazo. Aunque se podría especular que la PNA podría desencadenar algún proceso inmunológico, el efecto sobre la supervivencia del injerto no estuvo mediado por el incremento de rechazo agudo <sup>49, 53</sup>.

Varios estudios indican que la BA y la PNA no afectan al pronóstico de la función renal <sup>17, 53, 54, 55</sup>. Si las ITU no influyen en la supervivencia del injerto directamente, sí que pueden plantear un riesgo significativo indirecto ya que podría conducir a bacteriemia, rechazo agudo o infección por CMV.

Un estudio publicado en 2014 informa que las ITU no implican deterioro de función renal, aunque sí en determinados subgrupos <sup>56</sup>. Estos datos son concordantes con los publicados un año antes por Wojciechowski <sup>57</sup>.

Por otra parte, la ITU recurrente no está en general aceptada como causa de disfunción crónica del injerto <sup>58</sup>, aunque estas afirmaciones están basadas en estudios pequeños <sup>49, 59, 60</sup>.

## **I.11 PREVENCIÓN DE LAS INFECCIONES URINARIAS EN EL TRASPLANTE RENAL**

La aparición de ITU en el trasplante renal está condicionada por la existencia de factores de riesgo relacionados con el receptor y con la cirugía, por lo tanto debemos establecer estrategias para prevenir las ITU recurrentes identificando factores de riesgo corregibles.

Una adecuada técnica quirúrgica y la retirada temprana de la sonda vesical es esencial para reducir el riesgo de ITU.

La identificación y el manejo de factores estructurales también ayudan a reducir el riesgo de ITU, por lo que la detección de anomalías urinarias debe ser precoz. El RVU es un factor de riesgo muy importante de ITU recurrente, pero la técnica quirúrgica tradicional de reimplante del uréter puede tener complicaciones como estenosis, fístula incluso pérdida del injerto. Por otro lado, en pacientes varones, la incidencia de hiperplasia benigna de próstata se observa en el 9.7% de los casos en algunos estudios <sup>20, 61</sup>.

La incidencia de ITU en ocasiones se relaciona con la enfermedad de base, especialmente con la poliquistosis renal del adulto. Hay estudios que comparan la incidencia de ITU en pacientes con poliquistosis sometidos a nefrectomía de sus riñones propios antes del trasplante renal, con pacientes que los conservan, y no se ha observado una reducción significativa en la aparición de ITU en estos últimos <sup>1, 10, 20, 62</sup>.

## ANTIMICROBIANOS PROFILÁCTICOS

Es muy importante la administración de la profilaxis anti-infecciosa preoperatoria recomendada en la cirugía del trasplante renal. Una dosis única de cefalosporinas de segunda o tercera generación antes de la inducción de la anestesia evita episodios de infecciones urinarias, siendo tan efectiva como un tratamiento prolongado <sup>63</sup>.

La profilaxis antibiótica para las ITU está protocolizada en la mayoría de los centros. El uso de TMP-SMX (80/400 mg) es el más utilizado por su coste-efectividad, ya que además de la prevención de ITU bacterianas, disminuye las infecciones oportunistas causadas por *Pneumocystis jiroveci*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, y *Toxoplasma gondii*. Su uso se recomienda de 6 a 12 meses tras el trasplante, en dosis de 80/400 mg/día <sup>4</sup>. Es generalmente bien tolerado, aunque puede incrementar la creatinina sérica en algunos pacientes tratados con Ciclosporina A. No afecta a la farmacocinética del Sirolimus. El uso de Ciprofloxacino de 250 a 500 mg/día, parece ser tan efectivo como el TMP-SMX, pero se ha asociado a casos de neumonía por *Pneumocystis jiroveci* <sup>20, 31</sup>. La incidencia de ITU es alta a pesar de la profilaxis, pero entre los pacientes que no la reciben, la incidencia de ITU es mayor del 98%.

La profilaxis a largo plazo parece reducir la recurrencia de ITU y de bacteriemia. Sin embargo su uso es controvertido, ya que puede originar resistencia antibiótica, afectando finalmente a la función del injerto y a la supervivencia del paciente. Por ejemplo, un porcentaje elevado de E coli (63-100%) es resistente a TMP-SMX <sup>10, 14, 39</sup>.

## **I.12 TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES URINARIAS EN EL TRASPLANTE RENAL**

Puesto que las ITU en pacientes trasplantados renales pueden dar escasa expresión clínica y evolucionar rápidamente a una sepsis urológica, el tratamiento debe iniciarse precozmente de forma empírica con tratamiento antibiótico que cubra bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, previa extracción de cultivos. Posteriormente se debe continuar con tratamiento dirigido según antibiograma.

Todas las ITU en receptores de un injerto renal se consideran complicadas, y el tratamiento antibiótico en general debe mantenerse de 7 a 14 días. Sin embargo, la duración óptima del tratamiento no está bien estudiada.

La cistitis puede tratarse de forma ambulatoria durante 7 a 10 días. Las complicaciones como la pielonefritis requieren hospitalización, retirada de catéteres localizados en la vía urinaria y tratamiento antibiótico prolongado de al menos 2 semanas <sup>4, 10</sup>.

La ITU que ocurre en los primeros 4-6 meses post-trasplante, se trata en general durante 10-14 días, y si el paciente porta aún el tutor ureteral, este debe ser retirado y cultivado. Las ITU más tardías pueden ser tratadas durante 5-7 días, salvo que se trate de una PNA en cuyo caso el tratamiento debe prolongarse.

Si el paciente presenta ITU recurrentes se deben realizar estudios de imagen para descartar cálculos o quistes complicados, mediante ecografía o scanner así como

## Introducción

cistoscopia y estudio urodinámico para estudiar RVU o vejiga adinámica. En estos casos se puede prolongar el tratamiento antibiótico por encima de tres meses <sup>1, 39</sup>.

En casos de bacteriuria asintomática, los datos publicados no portan información consensuada, y algunos estudios sugieren que el tratamiento por encima de un año no previene ITU sintomáticas <sup>4, 64</sup>.

Cotrimoxazol (TMP-SMX) y quinolonas son frecuentemente utilizadas. Fosfomicina es un antibiótico vía oral con similar eficacia que algunos antibióticos intravenosos, y que cubre bacterias Gram-negativas facilitando el manejo de pacientes de forma ambulatoria <sup>65</sup>. Los antibióticos lipofílicos que penetran fácilmente en los quistes deben ser usados en pacientes con poliquistosis renal.

El uso de estrógenos tópicos para restaurar la barrera epitelial podría tener algún papel en las ITU de mujeres peri o postmenopáusicas después del trasplante. Aunque algunos ensayos controlados apoyan el beneficio de esta terapia, no está aun formalmente aceptado <sup>66</sup>.

El manejo de la ITU fúngica implica la retirada de catéteres y sondas, y la administración de agentes antifúngicos como Fluconazol o Anfotericina.

El tratamiento de la infección por virus BK exige la disminución de la inmunosupresión, y en los pacientes que no responden se planteó el uso de Cidofovir o Leflunomida y modificar la terapia inmunosupresora <sup>66</sup>.

La ITU asociada a micobacteria tuberculosis es habitualmente tratada con triple terapia, pero es muy importante tener en cuenta las interacciones farmacológicas <sup>10</sup>.

### **I.13 BACTERIURIA ASINTOMÁTICA EN EL TRASPLANTE RENAL**

Se define la bacteriuria asintomática (BA) como la presencia de bacteriuria en ausencia de síntomas. Un estudio publicado en 2012 demuestra que el 56.7% de los pacientes trasplantados renales desarrollan alguna ITU durante el primer mes postrasplante, y de éstas el 40% no presentan síntomas <sup>67</sup>. En otros estudios se informan de una frecuencia de BA de hasta el 71% en el primer mes <sup>17, 58</sup>.

Los factores de riesgo para las BA están menos descritos que los de la ITU sintomática. Sin embargo, hay algunos estudios que describen el sexo femenino como factor asociado con las BA <sup>17</sup>. También se ha planteado como factor de riesgo la glomerulonefritis como enfermedad de base y el doble trasplante <sup>54</sup>.

En la actualidad no existe evidencia científica que permita responder a la pregunta de si la BA debe ser tratada o no.

Algunos estudios apoyan la necesidad de tratamiento de las BA, ya que podrían deteriorar la función renal <sup>68</sup> debido a las características de las moléculas de adhesión, como las fimbrias, expresadas por E coli <sup>69</sup>, o bien los niveles elevados de IL-8 que puede causar daño subclínico en el trato urinario <sup>10, 70</sup>. Además, otros estudios



## Introducción

observacionales, como el de Ciszek publicado en 2006, indican que la BA puede estar asociada con aumento de la creatinina sérica y deterioro de la función renal <sup>1,53</sup>.

Sin embargo, otros trabajos demuestran que en los pacientes trasplantados renales que reciben tratamiento para la BA no mejora la función renal, apuntando esto a la existencia de otros factores más importantes que intervienen en la supervivencia del injerto <sup>1,39</sup>.

Podemos destacar principalmente dos estudios retrospectivos que han estudiado este aspecto. El primero de ellos publicado por El Amari en 2011, informa de que el tratamiento de las BA no es eficaz, ya que no previene el desarrollo de ITU sintomática y además las bacterias desarrollan resistencia antibiótica <sup>71</sup>. El segundo estudio, que fue publicado por Green en 2013, informa de un riesgo tres veces superior de desarrollar ITU en el caso de pacientes con BA que no hayan recibido tratamiento <sup>72</sup>.

Además de estos estudios retrospectivos, no hay estudios prospectivos publicados acerca de la efectividad del tratamiento de las BA, aunque existen algunos pendientes de finalizar <sup>58,73</sup>.

### **I.14 OTRAS INFECCIONES POSTRASPLANTE**

Las infecciones en los pacientes receptores de un injerto renal, como ya hemos comentado, siguen un esquema de presentación que fue descrito por Rubin et al hace

## Introducción

más de treinta años <sup>7</sup>. Las infecciones urinarias son la complicación infecciosa más frecuente en los pacientes trasplantados, pero también debemos destacar otras infecciones.

La incidencia de neumonía tras un trasplante renal es menor que en otros TOS, y está estimada en 2,86 casos por persona/año. Es una complicación infecciosa seria, ya que conduce a insuficiencia respiratoria y tiene una tasa de mortalidad de más del 50% <sup>74</sup>. Es de adquisición comunitaria, mientras que en los receptores de trasplante riñón-páncreas la neumonía nosocomial tiene un mayor protagonismo. En la neumonía nosocomial el diagnóstico microbiológico muestra una mayor proporción de bacilos gramnegativos y patógenos oportunistas como *Aspergillus* spp. y CMV <sup>6</sup>.

La infección de la herida quirúrgica puede condicionar fracaso del injerto y mayor número de complicaciones postrasplante. Su incidencia en el trasplante renal es inferior a un 5%, mientras que en el trasplante pancreático se sitúa en torno al 10% <sup>6</sup>.

La frecuencia de tuberculosis en nuestro medio en el paciente trasplantado renal oscila entre un 0,6-0,8%, lo cual representa una incidencia 20 veces mayor que en la población general. En los receptores de un TOS la tuberculosis es más agresiva que en la población no inmunodeprimida <sup>6, 75</sup>, y presenta enfermedad extrapulmonar diseminada en un tercio de los casos <sup>4</sup>. La manifestación clínica más frecuente es la afectación pulmonar. El tratamiento puede estar dificultado por la interacción con la terapia inmunosupresora <sup>4, 6</sup>.

## Introducción

Desde el inicio de los programas de trasplante, la enfermedad por CMV ha sido la infección oportunista más frecuente (en torno al 8%), condicionando elevada morbimortalidad <sup>4</sup>. La aparición de ganciclovir y valganciclovir ha permitido desarrollar pautas de profilaxis y tratamiento anticipado, que han modificado la incidencia y la gravedad de esta complicación. La infección produce un estado añadido de inmunosupresión que favorece el desarrollo de otras infecciones, rechazo del injerto y enfermedades malignas. En el paciente trasplantado que no recibe profilaxis, la incidencia de infección por CMV es del 68%, mientras que la incidencia de enfermedad es del 56% en los pacientes de alto riesgo (Donante +/- Receptor -). El riesgo de primoinfección es del 17% cuando se realiza profilaxis. La profilaxis universal o tratamiento anticipado son equivalentes para prevenir la aparición de enfermedad por CMV en el receptor seropositivo. El tratamiento de elección es el ganciclovir o el foscarnet en casos de resistencia <sup>5</sup>.

La aparición de herpes simple labial es una complicación muy frecuente en el postrasplante inmediato que responde bien al tratamiento con aciclovir. El virus del herpes humano tipo 6 puede originar infección grave en el trasplantado, produce fiebre, exantema cutáneo, mielosupresión, hepatitis, neumonitis y encefalitis.

La nefropatía asociada a la infección por el virus BK es característica en el paciente trasplantado renal. En situaciones de disminución de la función inmunitaria el virus BK puede replicar, condicionando cambios citopáticos en el urotelio que producen nefropatía en el injerto. Podemos encontrar tres grados de afectación en función del grado de inflamación y de fibrosis túbulo-intersticial <sup>49, 76</sup>. Más del 50% de los pacientes trasplantados renales desarrollan viruria BK, pero sólo un 1-5% de estos desarrollan

## Introducción

nefropatía. La evolución de la nefropatía asociada a poliomavirus no es favorable, con un 60% promedio de pérdida del injerto.

La infección por *Cryptococcus neoformans* es una grave complicación del TOS con una mortalidad mayor del 40% en las series más antiguas, que ha descendido al 14% en series más recientes <sup>6, 46</sup>. El órgano más frecuentemente afectado es el sistema nervioso central.

La incidencia de aspergilosis invasiva en nuestro medio se cifra en un 0,9% de los receptores de un injerto pancreático y un 0,2% de los receptores de un injerto renal <sup>6</sup>.

La infección por *Toxoplasma gondii* en el paciente con TOS presenta una elevada mortalidad. Clínicamente se suele manifestar en forma de alteración neurológica focal secundaria a abscesos cerebrales <sup>4, 6</sup>.

Existen otras infecciones menos frecuentes, entre las que podemos señalar: virus varicela-zóster, virus herpes 7 y 8, virus de Epstein-Barr, infección por *Pneumocystis jiroveci* y Leishmaniasis <sup>4, 6</sup>.

## II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

*“Las ideas no duran mucho. Hay que hacer algo con ellas”*

Santiago Ramón y Cajal (1852-1934). Premio Nobel de  
Medicina, 1906

*“Si una pregunta puede siquiera formularse, también puede responderse”*

Ludwig Wittgenstein (1889-1951); Tractatus Lógico-  
Philosophicus, p.181



## II.1 HIPÓTESIS

Las infecciones urinarias representan la causa más frecuente de infección después del trasplante renal y uno de los principales motivos de rehospitalización tras el alta. Identificar los factores de riesgo de las infecciones urinarias e intentar establecer un modelo para predecirlas podría evitar la aparición de las mismas o su recurrencia, disminuyendo así la resistencia a antibióticos y la gravedad de las mismas. Paralelamente, esto podría disminuir la tasa de rehospitalización postrasplante.

## II.2 OBJETIVOS

### 1. Objetivo principal

- Analizar la frecuencia de infecciones urinarias en pacientes trasplantados renales en el primer año postrasplante, así como los factores de riesgo más importantes de las mismas, con el fin de establecer un modelo predictivo (nomograma).

### 2. Objetivos secundarios

- Analizar la frecuencia de infecciones urinarias durante el ingreso, y los factores de riesgo asociados.
- Analizar la frecuencia de infecciones urinarias tras el alta y un mes postrasplante, y los factores de riesgo relacionados.

## Hipótesis y objetivos

- Establecer un modelo predictivo de infecciones urinarias durante el ingreso, tras el alta y un mes postrasplante.
- Analizar la frecuencia de infecciones urinarias recurrentes y recidivantes.
- Analizar la tasa de rehospitalizaciones secundarias a infecciones urinarias.
- Analizar la relación de las infecciones urinarias con la supervivencia del injerto y del paciente.



### III. MÉTODOS

*“El método de investigación científica no es sino la expresión necesaria de la modalidad de trabajo de la mente humana”*

Thomas Henry Huxley (1825-1895). Biólogo y filósofo británico.

*“Parecía que habíamos llegado al final del camino y resulta que era sólo una curva abierta a otro paisaje y a nuevas curiosidades”*

José Saramago. Premio Nobel de Literatura, 1998.



### **III.1 DISEÑO DEL ESTUDIO Y SELECCIÓN DE LOS PACIENTES**

En este trabajo llevamos a cabo un estudio analítico, observacional, retrospectivo de cohorte, donde la información fue recogida de forma prospectiva, en una base de datos diseñada para tal fin que se actualizó anualmente.

El grupo de estudio lo constituyen 337 pacientes trasplantados, mayores de 18 años, de forma consecutiva en el Hospital Universitario Regional de Málaga, entre el 1 de enero de 2012 y el 31 de julio de 2014, que reciben injerto renal de donante cadáver o de donante vivo, combinado páncreas-renal o hepático-renal.

Del total de 337 pacientes recogidos, excluimos aquellos cuyo periodo de seguimiento fue menor de un mes. Así, 15 pacientes presentaron injerto funcional menor de treinta días: 4 pacientes fallecieron por causa de origen cardiovascular en el primer mes postrasplante, 8 pacientes presentaron trombosis vascular y 3 pacientes presentaron rechazo agudo. De esta forma, nuestro grupo de estudio definitivo está formado por 322 pacientes trasplantados con injerto funcional mayor a treinta días postrasplante.

Analizamos la incidencia de infecciones urinarias durante el primer año postrasplante, finalizando así el seguimiento doce meses después de la cirugía, o en la fecha de pérdida del injerto o exitus.

### III.2 VARIABLES CLÍNICAS

Datos de los donantes: edad, tipo (vivo o fallecido) y causa del fallecimiento en su caso (ACV, TCE, asistolia, otras).

Datos de los receptores:

1. Datos basales: Edad. Género. Número de trasplante. Tipo de trasplante (de vivo, de cadáver, birrenal, páncreas-renal, páncreas después de riñón, hepático-renal). Etiología de la enfermedad renal crónica. Modalidad de diálisis (hemodiálisis o diálisis peritoneal). Resultado de CUMS. Tiempo en diálisis.
2. Variables basales del trasplante renal: Tratamiento inmunosupresor (incluida la inducción). Función inmediata o retrasada del injerto. Tiempo de isquemia fría. Colocación de tutor ureteral en la cirugía. Tiempo de permanencia de la sonda vesical ( $\leq 7$  días versus  $> 7$  días).
3. Variables de evolución: Retirada de esteroides. Creatinina sérica (expresada en mg/dl), FG CKD-EPI (expresado en ml/min) y niveles de inmunosupresores (expresado en ng/ml) al mes, a los seis meses y al año. Al primer mes, se consideraron niveles normales del tacrolimus hasta 10 ng/ml y de ciclosporina hasta 300 mg/dl.
4. Complicaciones: Infecciones urinarias (número, fecha de diagnóstico, uropatógenos, tratamiento, frecuencia de bacteriemias y necesidad o no de ingreso). Infección por CMV y BK. Otras causas de infecciones. Complicaciones urológicas durante el ingreso o tras el alta. Rechazo agudo.

5. Incidencia de rehospitalizaciones tras el ingreso del trasplante y causas de las mismas.
6. Supervivencia de los pacientes y los injertos. Causa y fecha de pérdida del injerto. Causa y fecha de fallecimiento.

### III.3 DEFINICIONES

Infección del tracto urinario (ITU): la ITU se diagnosticó en base a las guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas y la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas <sup>8, 9</sup>. Se define ITU como el crecimiento significativo de patógenos en el tracto urinario ( $\geq 10^5$  UFC/ml en cultivo de orina). Hablamos de ITU recurrente ante la presencia de al menos tres episodios de ITU sintomática en un periodo de 12 meses o bien dos episodios en 6 meses documentados con urocultivos positivos. Por otra parte, se define como ITU recidivante a la recurrencia, en menos de 6 meses, de la infección por el mismo patógeno con el mismo antibiograma después de recibir tratamiento antibiótico apropiado.

Función retrasada del injerto (FRI): necesidad de diálisis durante la primera semana postrasplante, una vez excluidos el rechazo hiperagudo o acelerado, trombosis vascular y obstrucción urinaria.

Tiempo de isquemia fría (TIF): el tiempo transcurrido desde el clampaje vascular en el donante hasta el desclampaje en el receptor.

Pérdida del injerto: vuelta a diálisis o fallecimiento del paciente.

### **III.4 TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR**

Globalmente, la inmunosupresión más frecuente por intención de tratar (84.2% de los casos) fue la combinación de esteroides, MMF, inducción con anti CD25 (Basiliximab) o antilinfocitario (Timoglobulina) y Tacrolimus de introducción tardía.

El tratamiento inmunosupresor indicado en cada paciente, según las características del donante y del receptor, lo resumimos a continuación:

#### **A. PRIMER TRASPLANTE RENAL (O RETRASPLANTE CON BAJO RIESGO INMUNOLÓGICO), PACIENTES NO HIPERINMUNIZADOS.**

##### **CON FUNCIÓN RENAL INMEDIATA**

- **Tacrolimus de liberación prolongada (ADVAGRAF®).** Una dosis preoperatoria de 0.2 mg/kg y postoperatoria de 0.2 mg/kg/día para mantener los siguientes niveles: Del día 1 al 90, 8-12 ng/ml. A partir del día 91, 5-10 ng/ml. En pacientes estables y sin episodios de rechazo postrasplante, 5-7 ng/ml.

## Métodos

- **Esteroides.** Dosis preoperatoria de 6-Metil-Prednisolona de 500 mg iv. Dosis del primer día de 125 mg iv. A partir del día 2 postrasplante la dosis varía en función al peso. Si es inferior a 45 Kg, Prednisona oral 20 mg/día. Si está entre 45 y 65 Kg: 25 mg/día. Si el peso es superior a 65 Kg: 30 mg/día. A partir del día 15 de evolución comenzamos a reducir la dosis hasta alcanzar 5 mg/día a los 2-3 meses.

- **Micofenolato Mofetil (CELLCEPT®).** La dosis preoperatoria es de 1 gramo vía oral, y la postoperatoria de 2 g/día (1 g una hora antes del desayuno y de la cena). A partir del día 15 de evolución, y si el paciente ha alcanzado niveles adecuados de Tacrolimus, disminuimos progresivamente la dosis hasta alcanzar 500 mg/12 horas. En caso de intolerancia digestiva utilizamos Ácido Micofenólico (Myfortic®), teniendo en cuenta la equivalencia de dosis (Myfortic® 360 mg equivale a Cellcept® 500 mg. Myfortic® 180 mg equivale a Cellcept® 250 mg).

## CON FUNCIÓN RENAL RETRASADA

- **Tacrolimus de liberación prolongada (ADVAGRAF®).** Una dosis postoperatoria de 0.12 mg/kg/día una hora antes del desayuno para mantener niveles entre 5 y 8 ng/ml. Una vez superada la fase de retraso de función renal seguimos los niveles recomendados en el apartado anterior.

- **Inducción con monoclonales anti CD 25: Basiliximab (Simulect®).** Administramos una dosis preoperatoria de 20 mg iv, y una segunda dosis de 20 mg al cuarto día.

## Métodos

- **Esteroides y Micofenolato Mofetil (CELLCEPT®).** Misma pauta que el apartado anterior.

### **B. PACIENTES DE ALTO RIESGO INMUNOLÓGICO**

- **Inducción con Timoglobulina.** Una dosis preoperatoria de 1.5 mg/kg, y postoperatoria de 1.5 mg/kg/día hasta completar 7 dosis. Disminuimos la dosis a la mitad si leucocitos  $< 3.000/\text{mm}^3$  y plaquetas  $< 80.000/\text{mm}^3$ . Suspendemos la administración si leucocitos  $< 1.500/\text{mm}^3$  o plaquetas  $< 40.000/\text{mm}^3$ . En los casos en que la dosis diaria se disminuya por algún efecto secundario, intentamos prolongar los días de administración hasta completar 10 mg/kg.

- **Tacrolimus de liberación prolongada (ADVAGRAF®).** Una dosis preoperatoria de 0.12 mg/kg, y postoperatoria de 0.12 mg/kg/día. Mientras el paciente este recibiendo Timoglobulina, mantenemos niveles entre 7 y 10 ng/ml. Un día antes de terminar la administración de Timoglobulina aumentamos dosis a 0.25 mg/kg/día para intentar alcanzar los niveles en sangre recomendados (Días 7 al 90: 10 - 15 ng/ml. A partir del día 91: 5 - 10 ng/ml).

- **Esteroides.** Seguimos la misma pauta que en el primer apartado (primer trasplante renal), con la diferencia de que la disminución de la dosis se prolonga hasta los 3-4 meses.



- **Micofenolato Mofetil (CELLCEPT®)**. La dosis preoperatoria es de 1 gramo vía oral, y la postoperatoria de 500 mg una hora antes del desayuno y de la cena mientras que esté recibiendo tratamiento con Timoglobulina. Un día antes de terminar la administración de Timoglobulina aumentamos la dosis hasta 1 g una hora antes del desayuno y de la cena (ajustamos según cifras de leucocitos y plaquetas). A partir del primer mes reducimos progresivamente de la dosis hasta alcanzar 500 mg/12 horas. En caso de intolerancia digestiva o cualquier otra condición médica que impida el uso de Micofenolato Mofetil, utilizamos Ácido micofenólico (Myfortic).

### C. DONANTES CON CRITERIOS EXPANDIDOS

Se definieron acorde a los criterios de la UNOS de Port y Metzger modificados <sup>77</sup>:

- Donante  $\geq$  60 años
- Donante 50-60 años con al menos 2 de estas condiciones:
  - Muerte cardiovascular (IAM ó ACV isquémico).
  - Presencia de HTA.
  - Creatinina sérica  $>$  1.5 mg/dl.

- **Inducción con monoclonales anti CD 25: Basiliximab (Simulect®)**. Una dosis preoperatoria de 20 mg iv, y una segunda dosis de 20 mg al cuarto día.

- **Esteroides**. Seguimos la misma pauta que en el primer apartado (primer trasplante renal), con la diferencia de que la disminución de la dosis se prolonga hasta los 2 meses.

- **Tacrolimus de liberación prolongada (ADVAGRAF®).** Iniciamos la administración de tacrolimus cuando se comprueba mejoría de la función renal por el descenso de las cifras de creatinina en sangre, y en todo caso como máximo el tercer día postrasplante. La dosis de inicio es de 0.1 mg/kg/día, con el objetivo de mantener niveles en sangre entre 5-8 ng/ml.

- **Micofenolato Mofetil (CELLCEPT®).** Seguimos la misma pauta que en el primer apartado (primer trasplante renal), con la diferencia de que la reducción de la dosis se inicia a partir del primer mes.

#### **D. RIÑONES EXTRADOS EN ASISTOLIA**

- **Inducción con Timoglobulina.** Una dosis preoperatoria de 1.5 mg/kg, y postoperatoria de 1 mg/kg/día entre 5 y 7 dosis, según evolución. Ajustamos dosis igual que en el segundo apartado (pacientes de alto riesgo inmunológico).

- **Esteroides.** Misma pauta que en el primer apartado (primer trasplante renal).

- **Tacrolimus de liberación retardada (ADVAGRAF®).** Se inicia la administración de tacrolimus cuando se comprueba mejoría de la función renal por el descenso de las cifras de creatinina en sangre (entre el 3<sup>er</sup> y 5<sup>o</sup> día), nunca después del 5<sup>o</sup> día. La dosis de inicio es de 0.12 mg/kg/día, con el objetivo de mantener niveles en sangre entre 5-8 ng/ml. Una vez superada la fase de retraso de función renal, hasta el día 90 mantenemos niveles de 8 -12 ng/ml. A partir del día 91, 5 -10 ng/ml. En pacientes estables y que no

## Métodos

hayan tenido episodios de rechazo agudo, mantenemos niveles en el rango bajo, entre 5 y 7 ng/ml.

- **Micofenolato Mofetil (CELLCEPT®)**. Seguimos la misma pauta que en el segundo apartado (pacientes de alto riesgo inmunológico), con la diferencia de que disminuimos la dosis a partir del día 15.

## E. TRASPLANTE RIÑÓN-PÁNCREAS

- **Esteroides**. Administramos una dosis preoperatoria de 6-Metil-Prednisolona de 500 mg iv, y postoperatoria el primer y el segundo día de 125 mg. A partir del día 3, prednisona 30 mg/día. A partir del día 14 de evolución la dosis se va reduciendo de la siguiente forma: Dos meses: 20 mg/día. Tres meses: 10 mg/día. Cuatro meses: 5 mg/día. Dosis de mantenimiento: 5 mg/día a partir del 4º mes.

- **Micofenolato Mofetil (CELLCEPT®)**. Administramos una dosis preoperatoria de 1 gramo, y postoperatoria de 500 mg mientras que el paciente esté recibiendo tratamiento con Timoglobulina. Posteriormente, aumentamos la dosis hasta 1 g/12 horas durante el primer mes. Después del primer mes, disminuimos la dosis progresivamente en un periodo de dos semanas hasta alcanzar 500 mg/12 horas como dosis de mantenimiento.

- **Timoglobulina**. Dosis preoperatoria de 1.5 mg/kg (si el receptor es VHC positivo, en lugar de Timoglobulina recibe Basiliximab), y postoperatoria de 1.5 mg/kg/día durante los cinco primeros días.

## Métodos

- **Tacrolimus**. Administramos una dosis de 0.01 mg/kg/día los 4 primeros días, para mantener niveles 6-8 ng/ml. A partir de 5º día y hasta completar el primer mes mantenemos niveles entre 8 y 12 ng/ml. Después del primer mes mantenemos niveles de 5-10 ng/ml.

### III.5 PROFILAXIS ANTI-INFECCIOSA

Antibacteriana: Cefotaxima 1 gr iv pretrasplante. En pacientes que vayan a recibir un trasplante combinado riñón-páncreas: Ampicilina 2 g y Ceftriaxona 1 g iv pretrasplante. En los alérgicos a betalactámicos, Ciprofloxacino 200 mg iv pretrasplante.

Profilaxis del *Pneumocistis carinii*: Trimetoprim-Sulfametoxazol (TMP-SMX) 80/400 mg diarios durante 6 meses, en todos los pacientes (salvo alérgicos). En casos de alergia se administraron aerosoles de pentamidina.

Profilaxis del CMV: En los casos de donante con anticuerpos IgG positivo y receptor con anticuerpos IgG negativo, profilaxis con ganciclovir 1.25 mg/Kg/día iv y valganciclovir 450 mg/día oral durante 6 meses, ajustado a función renal. En los casos de donante con anticuerpos IgG positivo o negativo y receptor con anticuerpos IgG positivo, profilaxis con ganciclovir iv y valganciclovir oral durante 3 meses. En los casos de donante con anticuerpos IgG negativo y receptor con anticuerpos IgG negativo, no se hace profilaxis. Seguimiento estrecho por PCR CMV en sangre en pacientes que hayan recibido Timoglobulina.

### **III.6 IMPLANTACIÓN DEL CATÉTER URETERAL Y LA SONDA VESICAL**

La decisión de implantar un catéter ureteral dependía de las características del donante y/o del receptor. En los casos de vejigas atróficas, donantes añosos o cirugía de implante vesical complicada, o en casos de dudas de viabilidad de la anastomosis uretero-vesical se dejaba insertado un tutor ureteral. La retirada de estos catéteres se realizaba en un plazo de cuatro semanas, y se administraba profilaxis antibiótica con Ciprofloxacino que comenzaba dos días antes de la retirada, hasta completar cinco días.

La sonda vesical se retiraba al sexto día, salvo otra indicación por parte del cirujano. En los pacientes diabéticos, se retrasaba la retirada de la sonda hasta el décimo día.

### **III.7 TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES URINARIAS**

De acuerdo a las guías de práctica clínica, los pacientes que presentan clínica miccional y cultivos positivos recibían tratamiento empírico durante 3-4 días, previa extracción de urocultivo. El tratamiento antibiótico posterior se mantenía acorde a los resultados del antibiograma. La duración de tratamiento se prolongaba hasta 14-21 días en el caso de pielonefritis <sup>4, 10</sup>.

Este estudio se realizó siguiendo las Normas de Buena Práctica Clínica y Declaración de Helsinki.

### **III.8 CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL DE INFECCIONES URINARIAS EN TRASPLANTE RENAL**

Actualmente entre un 35-40% de los pacientes con trasplante renal sufren algún episodio de ITU durante el primer año postrasplante <sup>10, 19</sup>. Pretendemos estudiar la incidencia de ITU en el primer año después del trasplante en pacientes que recibieron un injerto renal normofuncionante durante 30 meses consecutivos (enero 2012 – julio 2014). Durante los últimos años nuestra actividad de trasplante renal oscila alrededor de 120 pacientes por año. Por tanto, el número de enfermos necesario para conocer la incidencia de ITU durante el periodo de estudio, con una precisión absoluta de 2 y un intervalo de confianza del 95%, es de 312. Si tenemos en cuenta unas pérdidas previstas del 10%, la muestra de pacientes necesaria para estudiar al menos una incidencia de ITU del 40% en esta población, será aproximadamente 340 enfermos (Epidat 3.1).

### **III.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Los resultados descriptivos para variables continuas se expresan como media  $\pm$  DS, excepto si se considera que no siguen una distribución normal, en cuyo caso se expresan como mediana y rango intercuartílico (RIC). Para las variables cualitativas se indica el porcentaje y el intervalo de confianza (IC) del 95%.

Dividimos a los pacientes en varios grupos, de acuerdo a la presencia o ausencia de infección urinaria en el primer año postrasplante, durante el ingreso, después del alta o

## Métodos

treinta días tras la cirugía. Comparamos datos demográficos y clínicos de pacientes trasplantados renales que presentaron algún episodio de infección urinaria en el primer año postrasplante, con aquellos que no la presentaron.

El análisis comparativo de grupos se realizó aplicando el test de t-Student o la prueba no paramétrica de Mann-Whitney cuando no se consideró aceptable utilizar la distribución de probabilidad normal. Para variables cualitativas se empleó el test de la Chi-cuadrado y la prueba exacta de Fisher. El análisis de supervivencia de pacientes e injertos, se realizó por el método de Kaplan-Meier y las comparaciones estadísticas con el test log-rank.

Se realizó un análisis de regresión logística para determinar los posibles factores de riesgo asociados a las ITU que ocurrieron durante el ingreso del trasplante.

Se estimaron modelos de riesgos proporcionales por el método de regresión de Cox, univariante y multivariante, para analizar factores de riesgo para las ITU que se presentaron a lo largo del primer año postrasplante en general (incluye ITU durante el ingreso), después del alta y las ITU que ocurrieron un mes tras la cirugía.

A partir de esos modelos de regresión se realizó un nomograma para calcular la probabilidad de infecciones urinarias en cada grupo de estudio: ITU en el primer año postrasplante, durante el ingreso, tras el alta y 30 días después del trasplante. Como medida de la capacidad predictiva de esos modelos se construyó la curva ROC correspondiente y se calculó el área bajo la curva (AUC). Para los modelos de Cox se indica así mismo el Índice de Concordancia C.

## Métodos

Se utilizó el modelo "hurdle" (barrera) para estudiar los posibles factores de riesgo asociados, no sólo a la probabilidad de alguna ITU postrasplante, sino también el número de ITU por paciente. Este modelo consta de dos componentes, una modela la probabilidad de aparición o no del evento (en este caso ITU); si el suceso se produce la otra parte modela el recuento de sucesos. Para ello combina un modelo de regresión logística (probabilidad de tener o no alguna ITU postrasplante) y un modelo de Poisson (estimación del  $\ln(\text{media})$  del número de ITU postrasplante, para los que tienen al menos una ITU). En concreto usamos un modelo "hurdle" con diferentes variables en cada parte del mismo.

En todos los análisis el valor  $p$  menor de 0.05 se ha considerado como punto de corte para valorar la significación estadística.

El tratamiento estadístico de las variables se ha realizado con el programa SPSS 15.0 Inc., Chicago, IL., con el R statistical software (<http://www.r-project.org>) (versión 3.1.2) y con el AlcEst (Alce Ingeniería, versión 1.9.26).



## IV. RESULTADOS

*“Cuando una anomalía estadística es reiterativa, o muy notable, se busca una causa. Ello ha permitido desarrollar nuevos fármacos o determinar factores de riesgo de enfermedades para el caso de poblaciones enteras”*

Max Planck (1858-1947). Físico. Premio Nobel Física 1918. La teoría cuántica. La revolución de lo muy pequeño p. 153

*“Hoy se pueden calcular cosas que no podemos ver”*

Martinus Veltman (1931-1999). Físico holandés. Premio Nobel de Física 1999



## Resultados

El grupo de estudio lo constituyeron 322 pacientes trasplantados de forma consecutiva en el Hospital Regional Universitario de Málaga, en el periodo de tiempo comprendido entre el 1 de enero de 2012 y el 31 de julio de 2014, que reciben injerto renal de donante fallecido o de donante vivo, páncreas después de riñón, combinado páncreas-renal o hepático-renal. El 40.4% (n = 130) recibieron el injerto durante el año 2012, el 32.3% (n = 104) durante el año 2013, y el 27.3% (n = 88) desde enero a julio del año 2014.

El periodo de seguimiento fue el primer año postrasplante, finalizando doce meses después de la cirugía, o en la fecha de pérdida del injerto o exitus. El tiempo medio de seguimiento fue de  $356.1 \pm 42.4$  días (rango 89 - 365).

### IV.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS DONANTES

Las características generales de los donantes se describen en la tabla 1. La edad media de los donantes fue de  $55.1 \pm 15.26$  años (rango 5 – 82), y la mediana de 56 años (RI = 22).

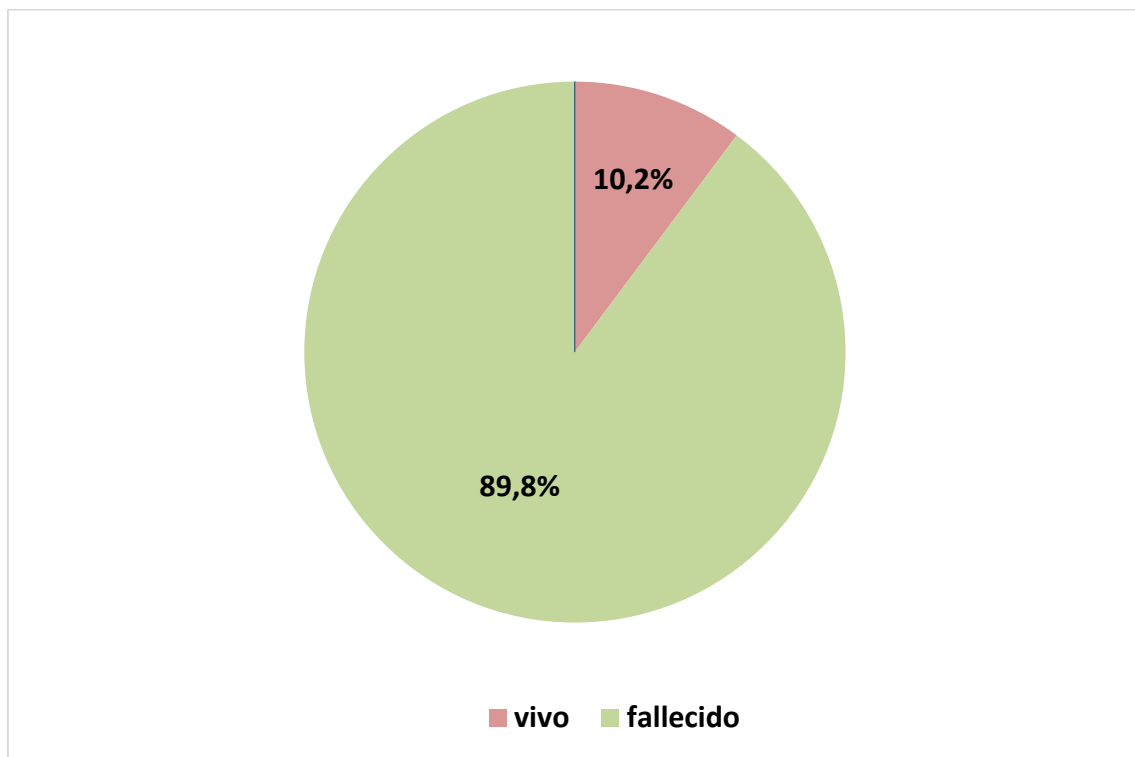
El 10.2% fueron donantes vivos (Figura 2).

La causa más frecuente de exitus entre los donantes fallecidos fue el accidente cerebrovascular (62.7%), seguido del traumatismo craneo-encefálico (14.3%) y los donantes en asistolia (8.4%), con un 4.3% de fallecimientos por otras causas (Figura 3).

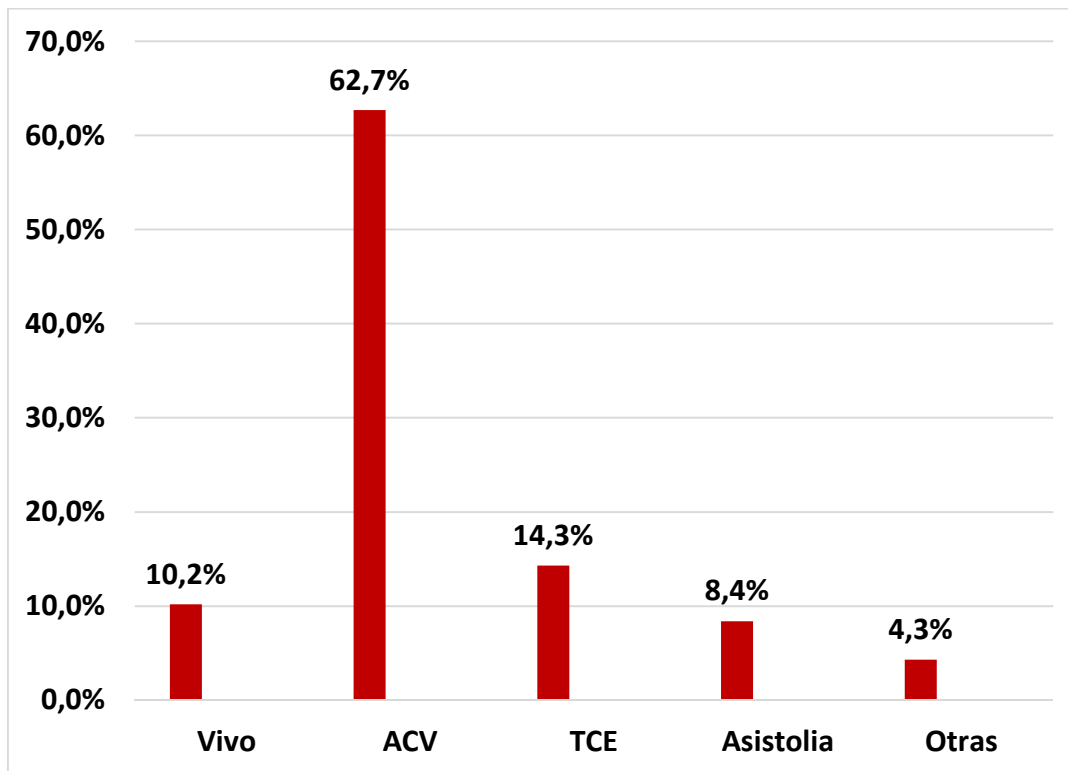
**Tabla 1. Características generales de los donantes**

Edad (años) (media $\pm$ DE)	55.1 $\pm$ 15.26
Tipo de trasplante: fallecido / vivo (%)	289 / 33 (89.8 / 10.2)
Causa exitus (%)	
- ACV	202 (62.7)
- TCE	46 (14.3)
- Asistolia	27 (8.4)
- Otras	14 (4.3)

**Figura 2. Tipo de donante**



**Figura 3. Causa de exitus de los donantes**



## IV.2 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS RECEPTORES

### IV.2.1 CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS RECEPTORES

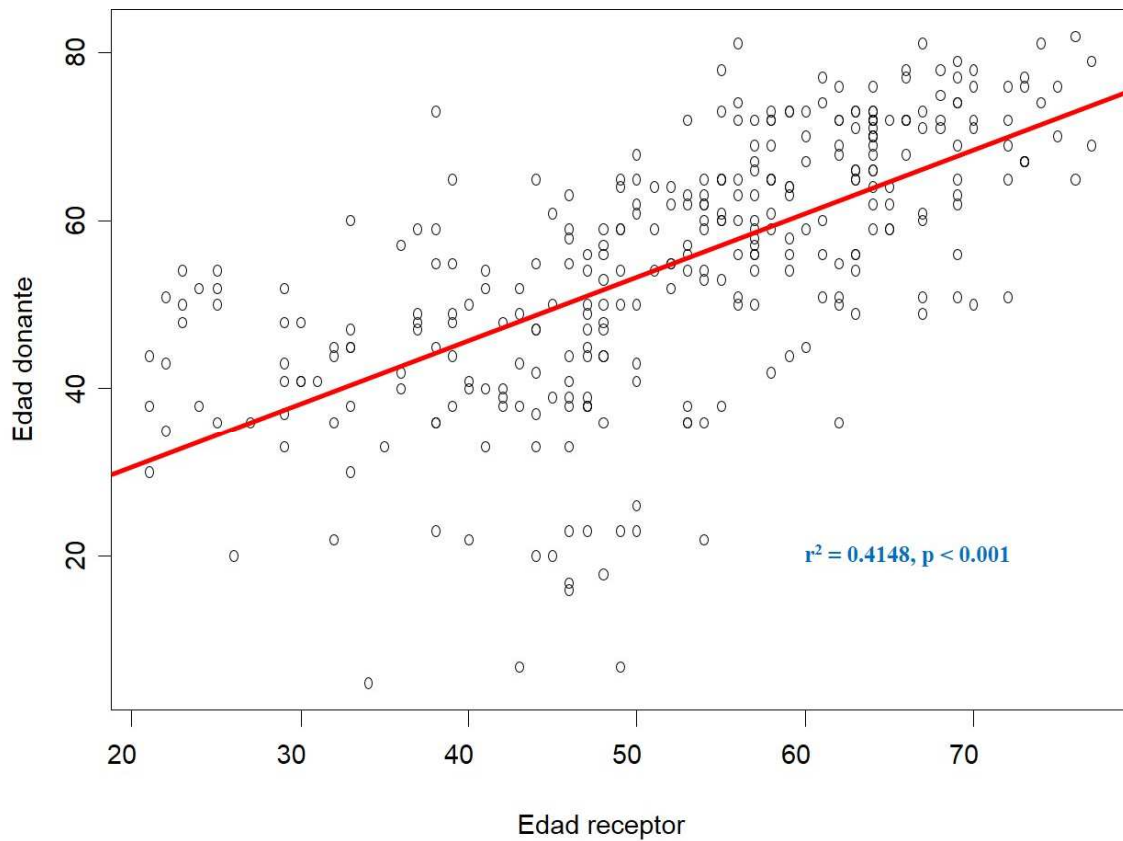
Las características basales de los receptores se muestran en la tabla 2. El 66.1% de los participantes fueron varones y el 33.9% mujeres. La edad media de  $52.2 \pm 13.2$  años (rango 21 – 77), y la mediana de 54 años (RI = 19).

**Tabla 2. Características basales de los receptores**

Género: masculino / femenino (%)	213 / 109 (66.1 / 33.9)
Edad (años) (media $\pm$ DE)	52.2 $\pm$ 13.2
Etiología IRC (%)	
- Glomerulonefritis primarias	72 (22.4)
- Poliquistosis	53 (16.5)
- DM	43 (13.4)
- Intersticial	20 (6.2)
- NAE	25 (7.8)
- No filiada	71 (22)
- Otras	38 (11.8)
Número de orden de trasplante (%)	
- Primero	289 (89.8)
- Retrasplante	33 (10.2)
Segundo	27 (8.3)
Tercero	6 (1.9)
Tipo de trasplante (%)	
- Fallecido	289 (89.8)
Renal aislado	258 (80.1)
Birrenal	13 (4)
Riñón-páncreas	12 (3.7)
Páncreas después del riñón	3 (0.9)
Riñón-hígado	3 (0.9)
- vivo	33 (10.2)
Tiempo en diálisis (meses) (media $\pm$ DE)	34.2 $\pm$ 24.9
Técnica de diálisis (%)	
- prediálisis	10 (3.1)
- HD	276 (85.7)
- DP	36 (11.2)
CUMS patológico (%)	33 (10.2)
DM pretrasplante (%)	70 (21.7)

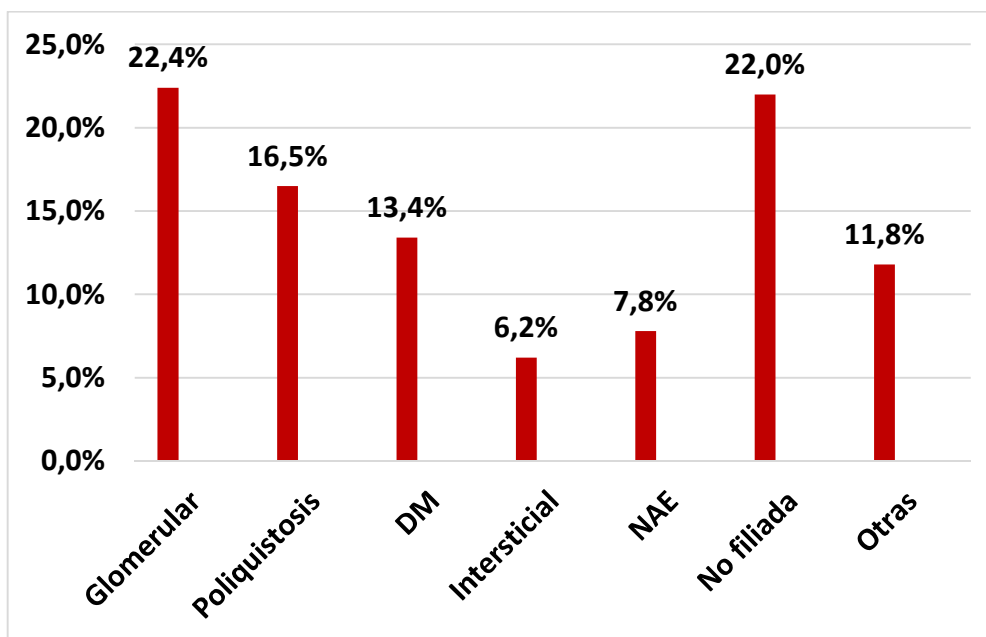
En la figura 4 se presenta la excelente correlación entre edad de donante y receptor.

**Figura 4. Correlación lineal entre donante y receptor**



Las etiologías de la enfermedad renal crónica fueron las siguientes (Figura 5): glomerulonefritis primarias (22.4%), poliquistosis renal (16.5%), diabetes (13.4%), intersticial (6.2%), nefroangiosclerosis (7.8%), no filiada (22%) y otras (11.8%).

**Figura 5. Causas de IRC en los receptores**



Para el 89.8% de los pacientes estudiados se trataba de su primer trasplante renal. El 10.2% restante eran retrasplantes (segundo trasplante: 8.3%, tercer trasplante: 1.9%).

El 89.8% de los pacientes recibieron trasplante de donante fallecido. De éstos, el 80.1% fueron receptores de trasplante renal aislado, el 4% recibieron trasplante renal doble, el 3.7% trasplante combinado riñón-páncreas, el 0.9% páncreas después de riñón y otro 0.9 % trasplante riñón-hígado. La frecuencia de trasplante de vivo fue del 10.2%

El tiempo medio de estancia en diálisis fue de  $34.2 \pm 24.9$  meses (rango 0 – 169).

El 3.1% de los pacientes se trasplantaron en situación de prediálisis, el 11.2% recibían diálisis peritoneal, y la mayor parte (el 85.7%) estaban en programa de hemodiálisis periódicas.



## Resultados

El 10.2% de los receptores tenían CUMS patológico pretrasplante.

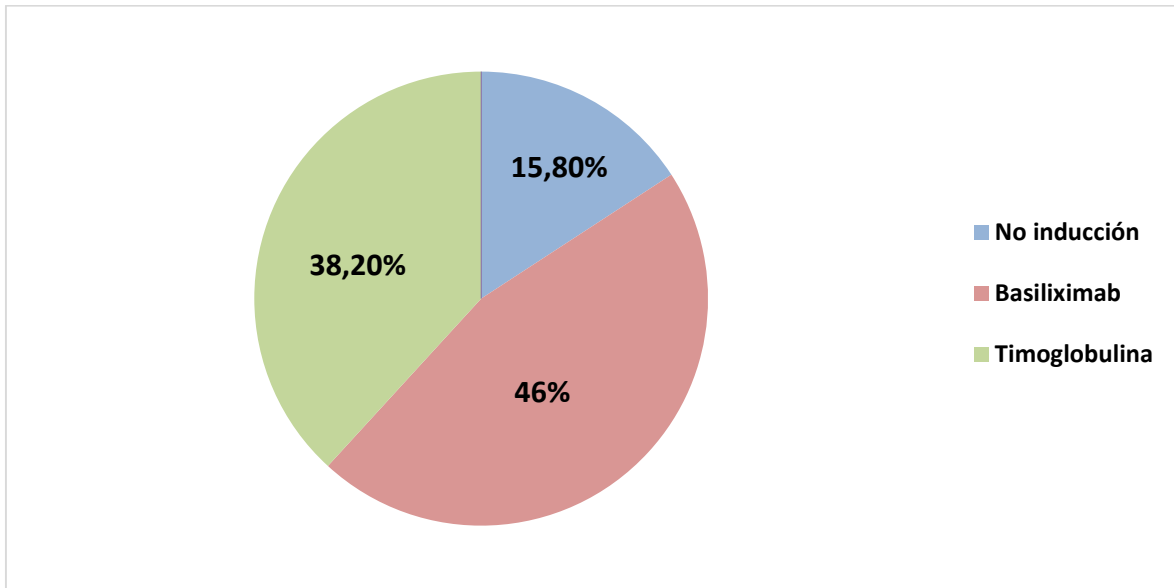
De los 322 receptores, el 21.7% presentaban DM pretrasplante.

### **IV.2.2 CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL TRASPLANTE**

Los datos de la inmunosupresión por intención de tratar, función retrasada del injerto (FRI) y tiempo de isquemia fría (TIF), así como los relacionados con el tutor y la sonda vesical, se muestran en la tabla 3.

El 96% de los participantes recibieron tacrolimus, micofenolato mofetilo y esteroides. Tan sólo 15.8% no recibió inducción. Del 84.2% que recibieron inducción, el 46% lo hizo con Basiliximab y el 38.2% con Timoglobulina (Figura 6). La tasa de FRI fue de 33.9%. El TIF fue de  $13.75 \pm 5.19$  horas (rango 0.2 – 27.5).

**Figura 6. Tratamiento de inducción**



El tutor ureteral se implantó en el 77.3% de los casos, según criterio del cirujano responsable de cada intervención.

La sonda vesical se retiró en más de la mitad de los pacientes antes de los siete días (66.5%), en función a la presencia o no de DM pretrasplante y otras indicaciones del cirujano.

**Tabla 3. Características generales del trasplante**

Inmunosupresión (%)	
- Tacrolimus-MMF-Prednisona	309 (96)
- Otros	13 (4)
Inducción (%)	
- No	51 (15.8)
- Basiliximab	148 (46)
- Timoglobulina	123 (38.2)
FRI (%)	109 (33.9)
TIF (horas) (media $\pm$ DE)	13.75 $\pm$ 5.19
Tutor ureteral (%)	249 (77.3)
Retirada sonda ( $\leq 7$ vs $> 7$ días) (%)	214 / 108 (66.5 / 33.5)

#### IV.2.3 CARACTERÍSTICAS DE LA EVOLUCIÓN DE LOS RECEPTORES

Las características de la evolución de la función renal y de los niveles de tacrolimus, así como los días de ingreso hospitalario por trasplante renal y el número de pacientes con retirada de esteroides, se presentan en la tabla 4.

La retirada de esteroides se produjo sólo en un 2.5%.

La media de los días de ingreso fue de  $12.30 \pm 10.40$  días (rango 6 – 117), y la mediana de 9 días (RI = 7).

## Resultados

La media de Cr sérica al mes, 6 meses y un año fue de  $1.75 \pm 0.92$ ,  $1.70 \pm 0.82$  y  $1.48 \pm 0.58$  mg/dl, respectivamente. En cuanto a los niveles de tacrolimus, la media al mes, 6 meses y un año fue de  $9.47 \pm 2.82$ ,  $8.20 \pm 2.06$  y  $7.28 \pm 2.07$ , respectivamente.

**Tabla 4. Características de la evolución de los receptores**

Días de ingreso (media $\pm$ DE)	$12.30 \pm 10.40$
Retirada de esteroides (%)	8 (2.5)
FG mes 1 (media $\pm$ DE)	$49.57 \pm 23.38$
Cr s mes 1 (media $\pm$ DE)	$1.75 \pm 0.92$
Niveles tacrolimus mes 1 (media $\pm$ DE)	$9.47 \pm 2.82$
Niveles tacrolimus mes 1 (normal / alto) (%)	199 / 123 (61.8 / 38.2)
FG mes 6 (media $\pm$ DE)	$49.61 \pm 21.83$
Cr s mes 6 (media $\pm$ DE)	$1.70 \pm 0.82$
Niveles tacrolimus mes 6 (media $\pm$ DE)	$8.20 \pm 2.06$
FG 1 año (media $\pm$ DE)	$56.73 \pm 22.79$
Cr s 1 año (media $\pm$ DE)	$1.48 \pm 0.58$
Niveles tacrolimus 1 año (media $\pm$ DE)	$7.28 \pm 2.07$

## IV.2.4 CARACTERÍSTICAS DE LAS COMPLICACIONES POSTRASPLANTE

### INFECCIONES URINARIAS

La clasificación de las infecciones urinarias en el primer año postrasplante y el número de ITU en cada paciente, se muestran en la tabla 5 y 6.

**Incidencia de las infecciones urinarias**

El 53.72% de los 322 pacientes estudiados (n = 173) no presentaron ninguna ITU. El 46.27% (n = 149) presentaron al menos un episodio de ITU durante el periodo de seguimiento. Un episodio aislado de ITU ocurrió en el 18.63% de los pacientes (n = 60), y más de un episodio se observó con una frecuencia del 27.64 % (n = 89). El 15.21% de los pacientes (n = 49) presentaron alguna ITU durante el ingreso, y el 37.57% (n = 121) tras el alta. La frecuencia de ITU recurrente fue del 4.03%, y recidivante del 20.49% (tabla 5).

**Tabla 5. Clasificación de las ITU en el primer año postrasplante**

	n	%
ITU global ( $\geq 1$ episodio)	149	46.27
ITU 1 episodio	60	18.63
ITU > 1 episodio	89	27.64
- ITU 2 episodios	37	11.49
- ITU >2 episodios	52	16.15
ITU durante el ingreso	49	15.21
ITU tras el alta	121	37.57
ITU > 30 días	109	33.85
ITU recurrente / recidivante	13 / 66	4.03 / 20.49

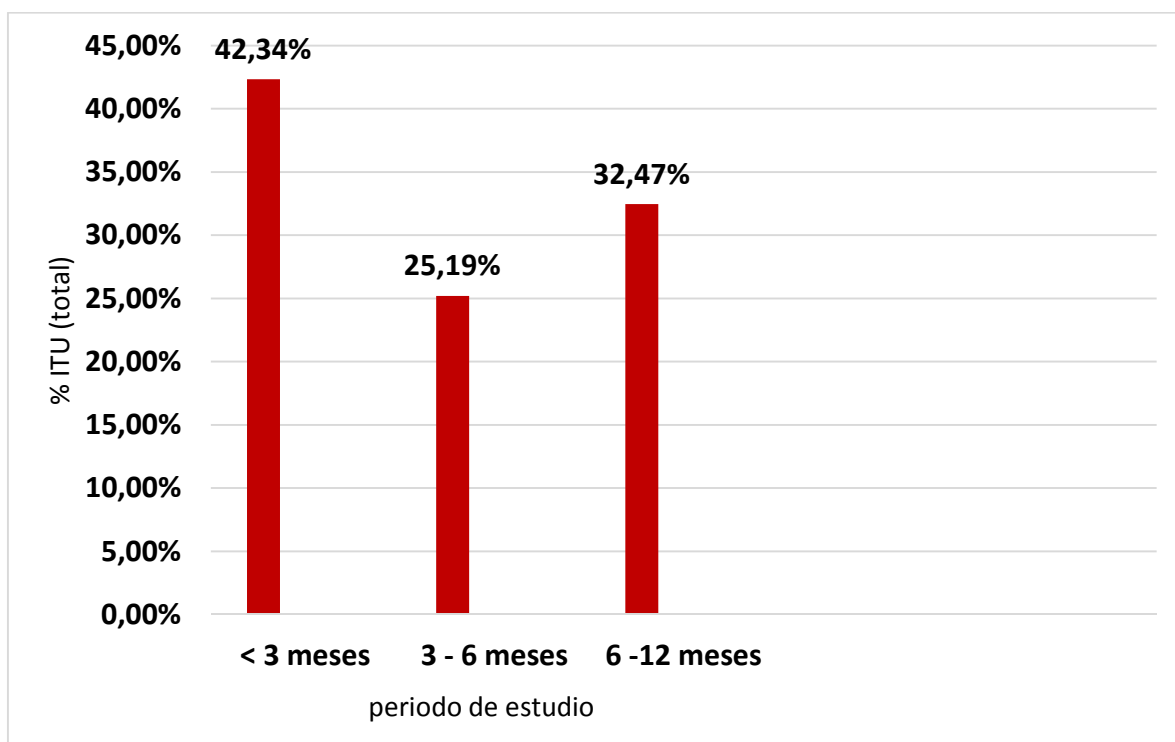
**Tabla 6. Número de ITU en cada paciente**

Número de ITU	n	%
0	173	53.73
1	60	18.63
2	37	11.49
3	15	4.66
4	11	3.42
5	10	3.11
6	5	1.55
7	8	2.48
8	1	0.31
9	2	0.62
Total	322	100

Del total de pacientes en los que observamos ITU durante el ingreso, el 42.9% (21 / 49 pacientes), presentaron ITU durante el seguimiento. Por otra parte, de los pacientes en los que no encontramos ninguna ITU durante el periodo de ingreso, 100 pacientes sí que las presentaron tras el alta (36.6%).

Del total de infecciones observadas (385 episodios de ITU) en los 322 pacientes de nuestro trabajo, el 42.34% ocurrieron en los primeros tres meses, el 25.19% entre el tercer y el sexto mes, y el 32.47% en los últimos seis meses (figura 7, tabla 7).

**Figura 7. Frecuencia de ITU postrasplante según el periodo de estudio**



Fueron necesarios 77 ingresos por pielonefritis (el 20% de todos los episodios de ITU) tras el alta del ingreso por trasplante. En 12 de estos ingresos se presentó sepsis secundaria a la infección urinaria.

### Uropatógenos

La distribución de los uropatógenos responsables de las ITU acorde al mes de seguimiento se muestra en la tabla 7. El más frecuente de todos fue *E. coli* (42.08%), seguido por *Klebsiella pneumoniae BLEE* (14.55%), *E. coli BLEE* (13.51%),

## Resultados

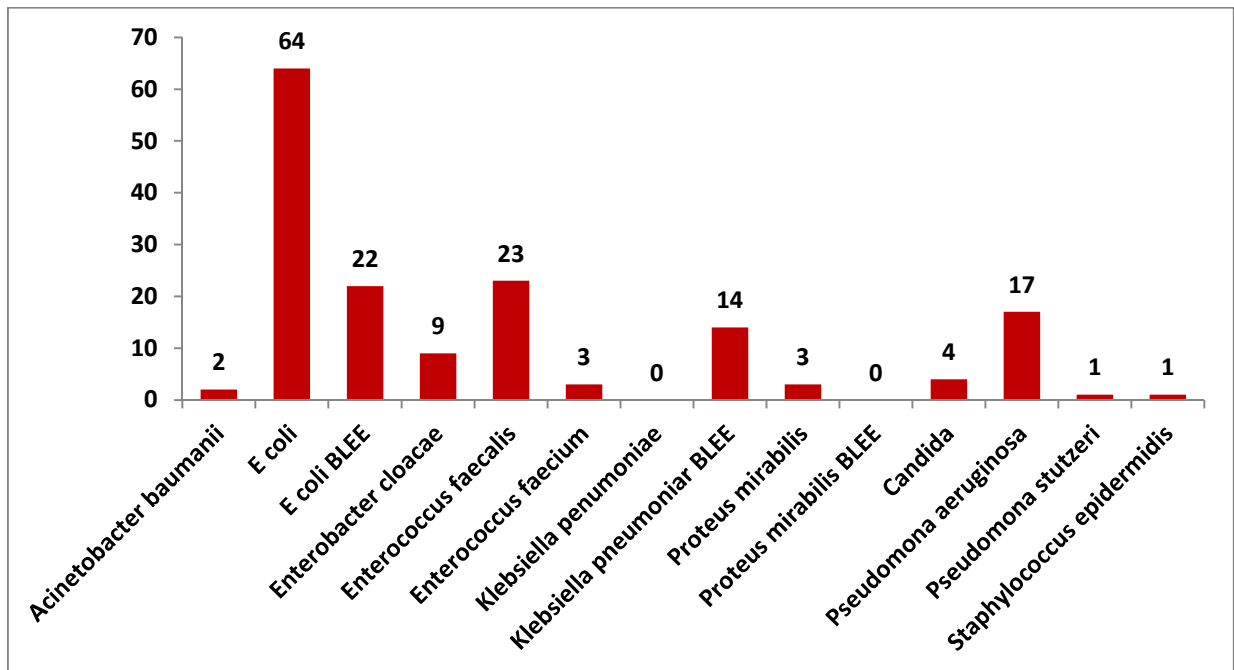
*Enterococcus faecalis* (10.13%) y *Pseudomona aeruginosa* (5.97%). A más distancia encontramos a *Enterobacter*, *Proteus*, *Klebsiella pneumoniae* y *Enterococcus faecium* (figuras 8, 9, 10 y 11). *E. coli* fue la bacteria más frecuente en cada uno de los meses de seguimiento.

**Tabla 7. Distribución de agentes causales responsables de ITU en tres periodos**

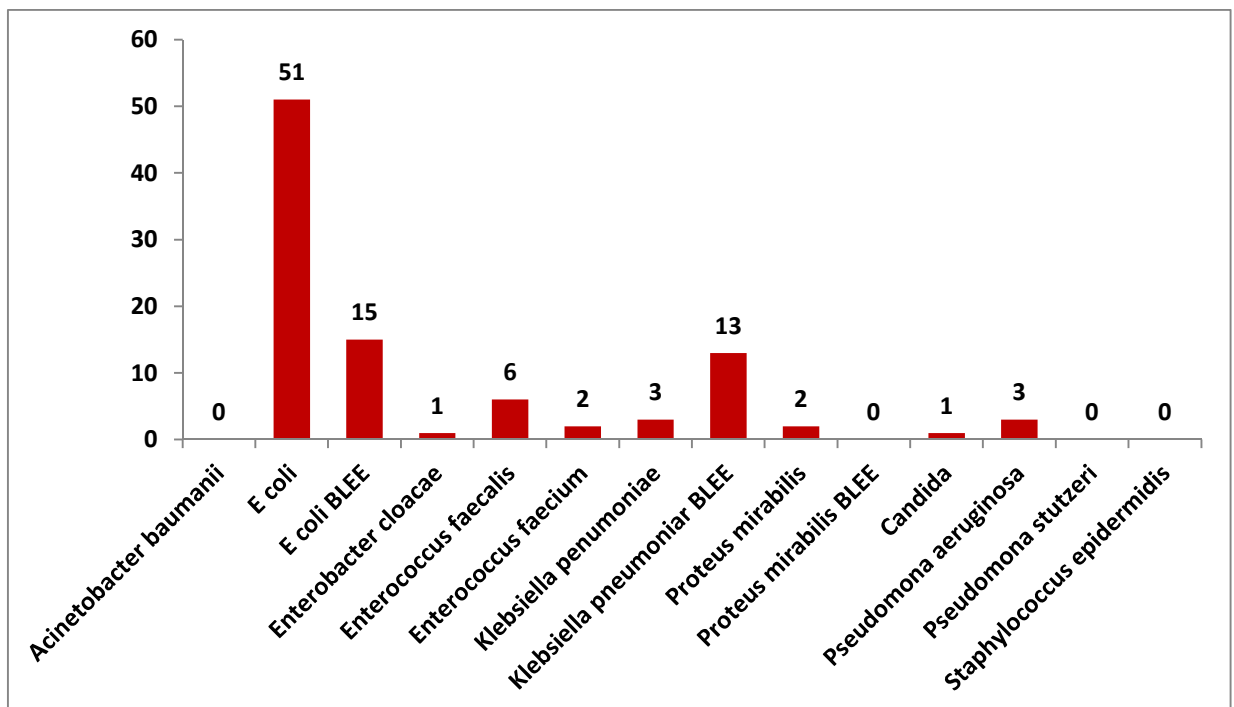
	< 3 meses (%)	3 - 6 meses (%)	6 -12 meses (%)	Total (%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2 (1,23)	0 (0,00)	0 (0,00)	2 (0.52)
<i>Escherichia coli</i>	64 (39,26)	51 (52,58)	47 (37,60)	162 (42.08)
<i>Escherichia coli BLEE</i>	22 (13,50)	15 (15,46)	15 (12,00)	52 (13.51)
<i>Enterobacter cloacae</i>	9 (5,52)	1 (1,03)	8 (6,40)	18 (4.68)
<i>Enterococcus faecalis</i>	23 (14,11)	6 (6,19)	10 (8,00)	39 (10.13)
<i>Enterococcus faecium</i>	3 (1,84)	2 (2,06)	1 (0,80)	6 (1.56)
<i>Klebsiella penumoniae</i>	0 (0,00)	3 (3,09)	5 (4,00)	8 (2.08)
<i>Klebsiella pneumoniae BLEE</i>	14 (8,59)	13 (13,40)	29 (23,20)	56 (14.55)
<i>Proteus mirabilis</i>	3 (1,84)	2 (2,06)	5 (4,00)	10 (2.6)
<i>Proteus mirabilis BLEE</i>	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (0,80)	1 (0.26)
<i>Cándida albicans</i>	4 (2,45)	1 (1,03)	0 (0,00)	5 (1.30)
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	17 (10,43)	3 (3,09)	3 (2,40)	23 (5.97)
<i>Pseudomona stutzeri</i>	1 (0,61)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (0.26)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1 (0,61)	0 (0,00)	1 (0,80)	2 (0.52)
total	163 (42.34)	97 (25.19)	125 (32.47)	385 (100)



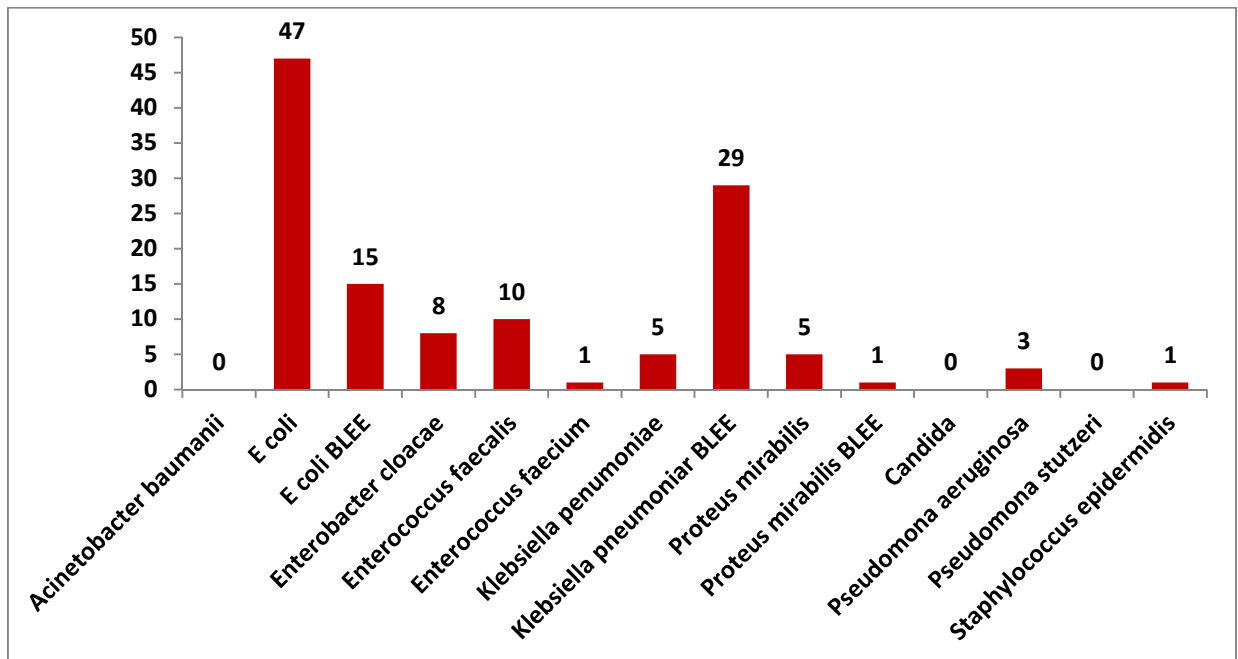
**Figura 8. Uropatógenos responsables de las ITU en los primeros 3 meses postrasplante**



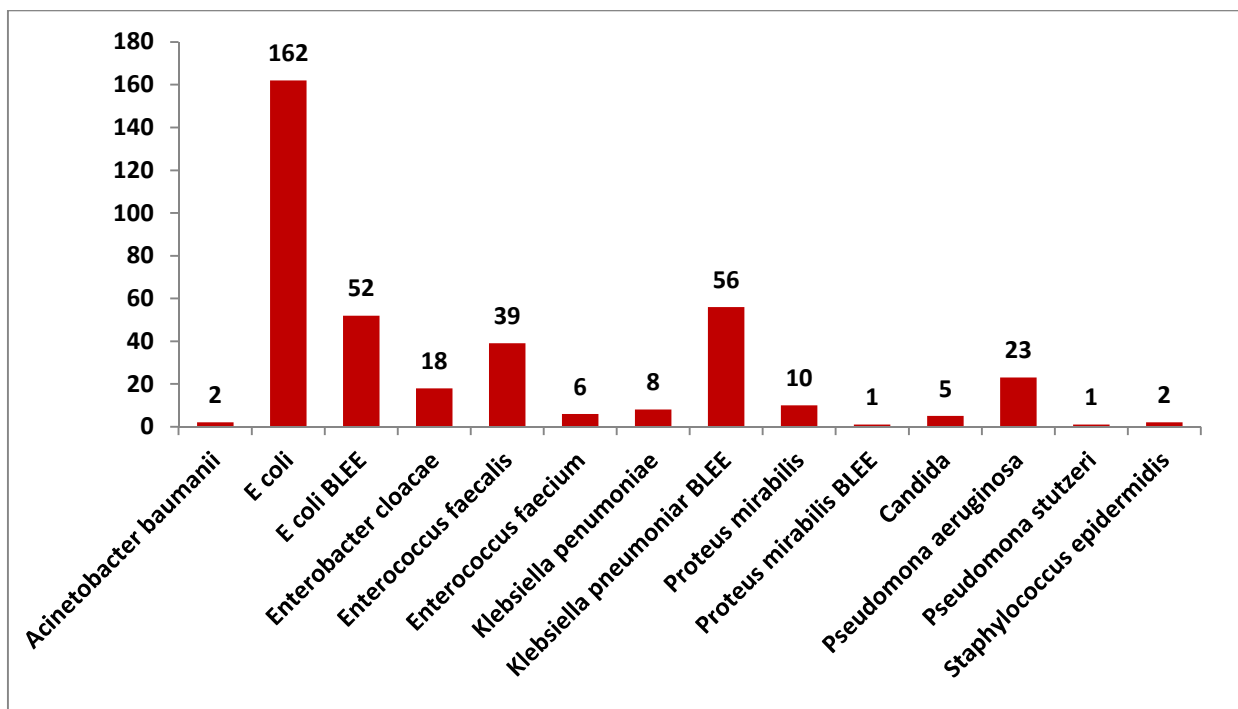
**Figura 9. Uropatógenos responsables de las ITU entre el tercer y el sexto mes postrasplante**



**Figura 10. Uropatógenos responsables de las ITU después del sexto mes postrasplante**



**Figura 11. Uropatógenos responsables de las ITU en el primer año postrasplante**



**Antibioterapia**

El tratamiento antibiótico más frecuentemente administrado fue Ciprofloxacino (22.3%), seguido por Cefuroxima (17.5%), Ertapenem (14.3%) y Amoxicilina-Clavulánico (6.9%) (tabla 8).

**Tabla 8. Antibioterapia empleada en el tratamiento de las ITU**

	n	%
Amoxicilina - Clavulánico	26	6.91
Cefditoreno	2	0.53
Cefotaxima	4	1.06
Ceftazidima	6	1.60
Ceftriaxona	6	1.60
Cefuroxima	66	17.55
Ampicilina	22	5.85
Ertapenem	54	14.36
Imipenem	3	0.80
Meropenem	41	10.90
Piperacilina - Tazobactam	1	0.27
Teicoplanina	1	0.27
Ciprofloxacino	84	22.34
Levofloxacino	4	1.06
Fluconazol	5	1.33
Fosfomicina	42	11.17
Linezolid	9	2.39

## **OTRAS COMPLICACIONES**

Las características del resto de complicaciones infecciosas, urológicas e inmunológicas, así como los ingresos hospitalarios por causas distintas a infecciones urinarias, se representan en las tablas 9, 10, 11 y 12.

El 22% de los pacientes presentaron infección por CMV en algún momento de la evolución durante el periodo de seguimiento, el 18.6% viruria BK y el 9% viremia BK.

La aparición de rechazo agudo se observó en el 15.2% de los pacientes durante el primer año postrasplante, el 10.2% antes del primer mes (tabla 9).

El 23.3% de los pacientes (n = 75) presentaron al menos una complicación urológica relacionada con el trasplante. Se observaron un total de 86 episodios de estas complicaciones, de las cuales 22 ocurrieron durante el ingreso, y el resto en el primer año postrasplante (tablas 9 y 10).

En el 9.9% de los pacientes (n = 32) se observó al menos una infección relevante diferente a las urinarias, CMV o virus BK (tabla 11), con un total de 35 episodios de estas infecciones.

El 32.3% de los pacientes (n = 104) precisó al menos un ingreso hospitalario no relacionado con infecciones urinarias (tabla 12), con un total de 127 ingresos por causas diferentes a infecciones urinarias.

## Resultados

Un total de 56 pacientes precisaron al menos un ingreso por ITU. Así, la frecuencia de al menos un ingreso por cualquier causa, incluida ITU, fue del 49.68% (n = 160).

**Tabla 9. Otras complicaciones infecciosas, urológicas o inmunológicas**

	n	%
CMV	71	22
- Antes del mes 1	1	0.3
BK (viruria / viremia)	60 / 29	18.6 / 9
RA	49	15.2
- Antes del mes 1	33	10.2
Complicaciones urológicas $\geq$ 1	75	23.3
- Durante el ingreso	22	6.8
- Tras el alta	53	16.5
Otras infecciones $\geq$ 1	32	9.9
Otras hospitalizaciones $\geq$ 1	104	32.3

**Tabla 10. Complicaciones urológicas en el primer año postrasplante**

	n	%
Estenosis arteria renal	5	5.81
Colección perirrenal/hematoma	21	24.42
Eventración	7	8.14
Fístula urinaria	10	11.63
Uropatía obstructiva	37	43.02
Infección herida quirúrgica	6	6.96
Total	86	100.00

**Tabla 11. Otras infecciones en el primer año postrasplante**

	n	%
Respiratoria	19	54.29
Celulitis	1	2.86
Clostridium difficile	4	11.43
Peritonitis	2	5.71
Vía biliar	2	5.71
Endocarditis	1	2.86
Infección herida quirúrgica	6	17.14
Total	35	100.00

**Tabla 12. Hospitalizaciones por causas distintas a ITU en el primer año postrasplante**

	n	%
Respiratoria	19	14.96
Vascular	4	3.15
Celulitis	1	0.79
Clostridium difficile	2	1.57
Peritonitis	2	1.57
Vía biliar	8	6.30
Endocarditis	1	0.79
Cardiopatía isquémica	7	5.51
Otras causas cardiológicas	3	2.36
Estenosis arteria renal	5	3.94
Colección perirrenal/hematoma	11	8.66
Eventración	7	5.51
Fistula urinaria	6	4.72
Nefrectomía	2	1.57
Uropatía obstructiva	27	21.26
Hernia	2	1.57
Enfermedad gastrointestinal por CMV	5	3.94
Gastroenteritis aguda	11	8.66
Neoplasia	4	3.15
Total	127	100.00

#### **IV.2.5 DATOS DE SUPERVIVENCIA**

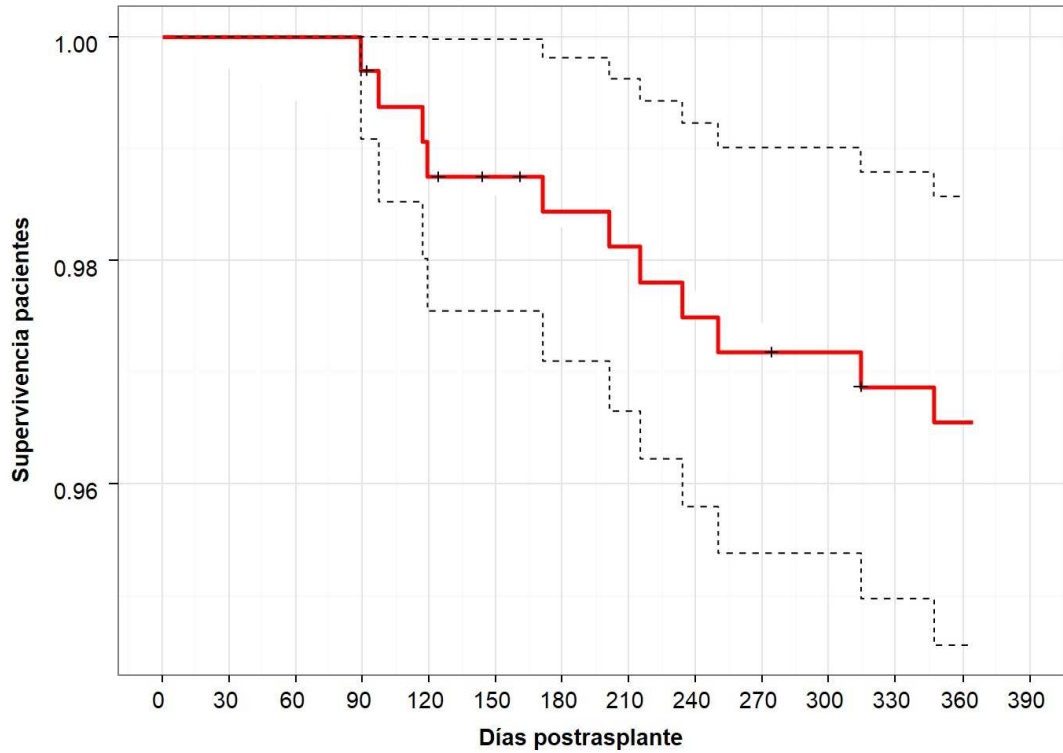
El 96.6% de los pacientes permanecieron vivos tras un año de seguimiento. En la figura 12 se presenta la curva de supervivencia de los pacientes con su IC del 95%.

Las causas de exitus fueron las siguientes: 54.5% por causa infecciosa, 27.3% de origen neoplásico y 18.2% de origen cardiovascular.

El 95.6% de los injertos permanecían funcionantes al final del periodo de seguimiento (figura 13). Las causas de pérdidas de los injertos se detallan a continuación: exitus (78.6%), rechazo agudo (7.1%), complicaciones quirúrgicas (7.1%) y necrosis tubular aguda no recuperada (7.1%).

No encontramos diferencias en la supervivencia de pacientes y de injertos entre los grupos con y sin ITU ( $p = 0.24$  y  $p = 0.16$ , respectivamente). Sin embargo, sí se apreciaron diferencias entre ambos grupos en cuanto al filtrado glomerular al final del primer año ( $p = 0.019$ ) aunque esta diferencia se perdió en el análisis univariante ( $HR = 0.99$ ,  $p = 0.085$ ,  $IC\ 95\% = 0.98 - 1.00$ ).

**Figura 12. Curva supervivencia de Kaplan-Meier de los receptores en el primer año postrasplante**

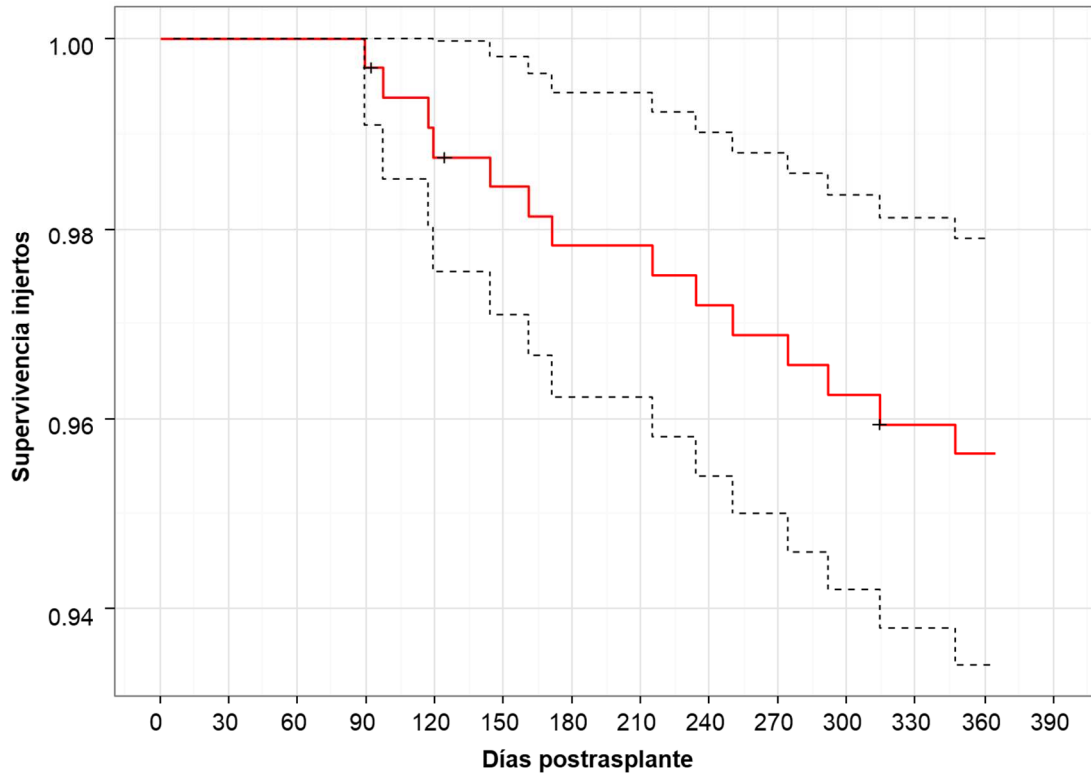


	90 días	365 días
Supervivencia %	99.7	96.6
LI IC 95 %	99.0	95.0
LS IC 95 %	100.0	98.6

	Inicio	90 días	365 días
En riesgo	322	321	305



**Figura 13. Curva supervivencia de Kaplan-Meier de los injertos en el primer año postrasplante**



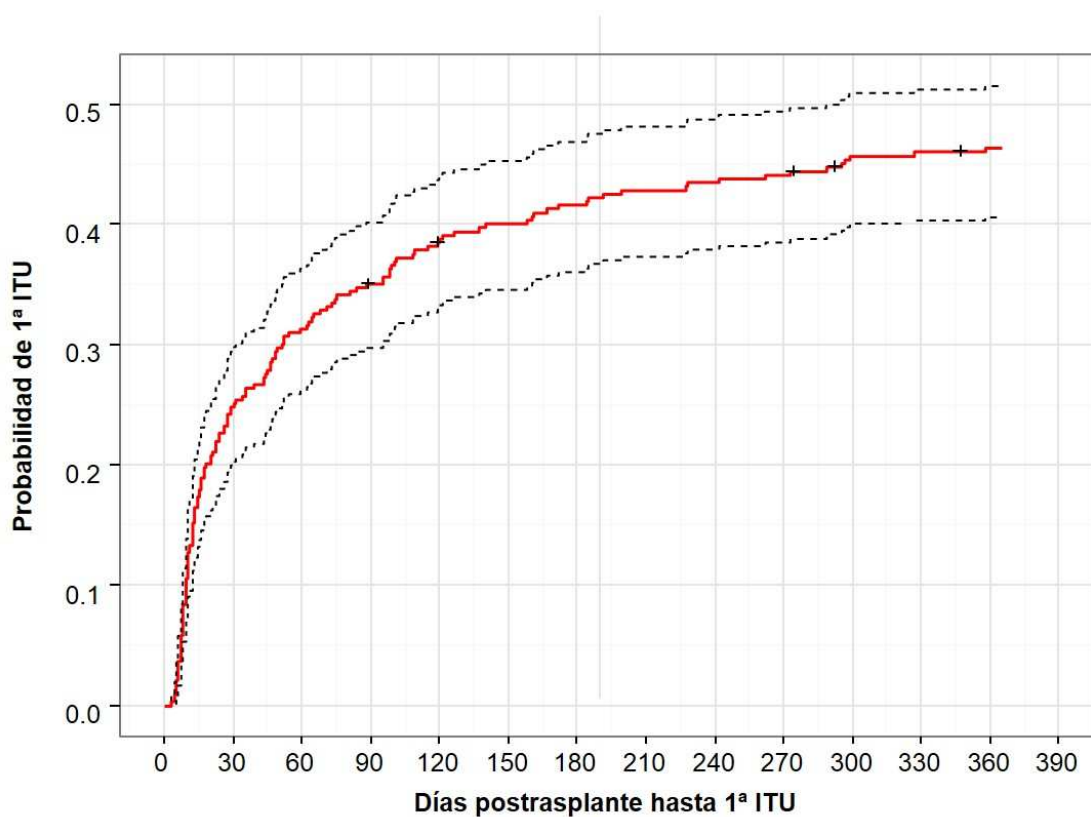
	90 días	365 días
Supervivencia %	99.7	95.6
LI IC 95 %	99.0	93
LS IC 95 %	100.0	97.9

	Inicio	90 días	365 días
En riesgo	322	321	305

### IV.3 INFECCIONES URINARIAS EN EL PRIMER AÑO POSTRASPLANTE

El 46.27% de los pacientes de nuestro estudio (n = 149) presentaron algún episodio de infección urinaria durante el periodo de seguimiento. En la figura 14 se representa la probabilidad de alguna ITU postrasplante mediante el método de Kaplan-Meier, y en la figura 15 expresado en *hazard rate*.

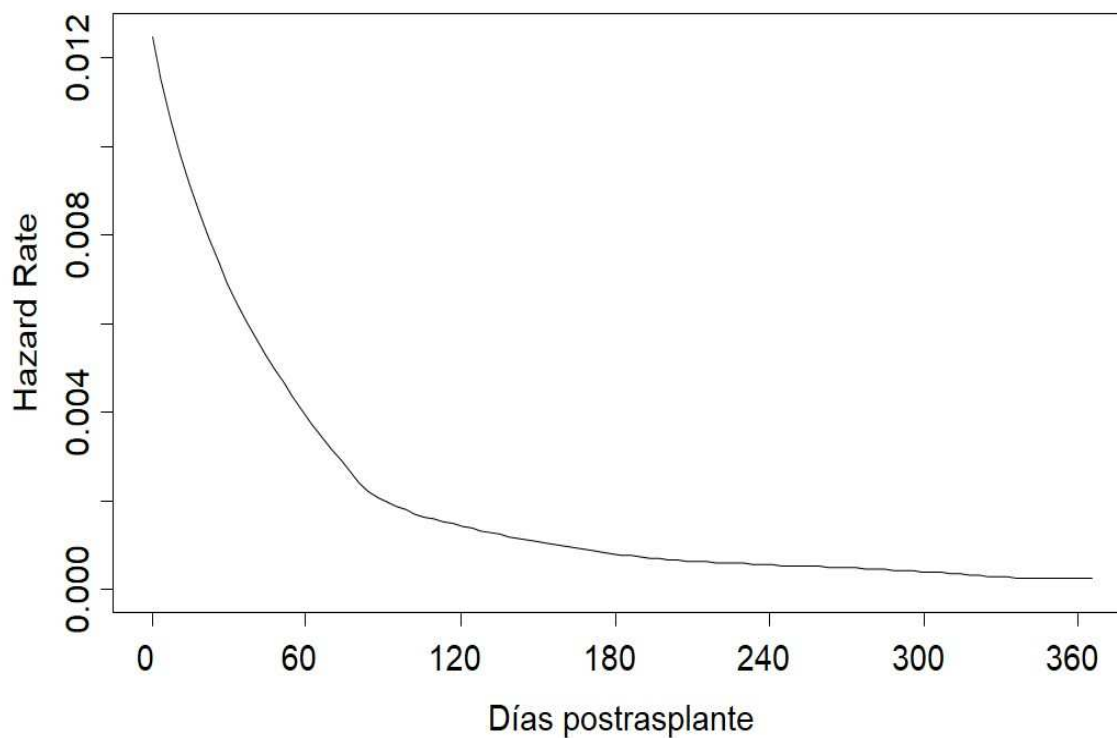
**Figura 14. Probabilidad de algún episodio de ITU postrasplante (Kaplan – Meier)**



	30 días	60 días	90 días	120 días	240 días	365 días
Supervivencia %	25.2	31.4	35.1	38.8	43.5	46.4
LI IC 95 %	20.3	26.1	29.7	33.3	37.9	40.6
LS IC 95 %	29.7	36.3	40.1	43.9	48.7	51.6

	Inicio	30 días	60 días	90 días	120 días	240 días	365 días
En riesgo	322	242	221	208	196	180	168

**Figura 15. Probabilidad de presentar algún episodio de ITU postrasplante (*Hazard rate*)**



#### **IV.3.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES CON Y SIN INFECCIONES URINARIAS EN EL PRIMER AÑO POSTRASPLANTE**

En las tablas 13 y 14 se muestran las características generales de los donantes y receptores de nuestro trabajo, según la presencia o ausencia de ITU.

El tipo de donante (vivo o cadáver) y causa de exitus de los mismos, fueron similares en ambos grupos.

## Resultados

Es de destacar que la edad media de los donantes y los receptores en el grupo sin ITU fue significativamente menor que en el grupo con ITU ( $p = 0.001$  y  $p = 0.002$ , respectivamente). Además, el porcentaje de mujeres fue menor en ambos grupos, de forma estadísticamente significativa ( $p = 0.001$ ). Encontramos una tendencia hacia la significación estadística en pacientes con CUMS patológico pretrasplante ( $p = 0.081$ ). No encontramos diferencias significativas en ambos grupos de trabajo en el tipo de trasplante, la etiología de la IRC, el número de trasplante (primero o retrasplante), tiempo en diálisis, técnica de diálisis y presencia de DM pretrasplante.

Cuando estudiamos los datos basales del trasplante, encontramos diferencias en la FRI entre ambos grupos ( $p = 0.001$ ). Observamos una tendencia hacia la significación estadística en la retirada de la sonda vesical ( $p = 0.096$ ). No encontramos diferencias en cuanto al tratamiento inmunosupresor y de inducción, TIF, retirada de esteroides o implantación de tutor ureteral.

Al analizar los datos de la evolución postrasplante, observamos diferencias significativas en los días de ingreso ( $p = 0.003$ ), mayor en el grupo con ITU. También encontramos diferencias significativas entre ambos grupos en la aparición de complicaciones urológicas a lo largo del primer año ( $p = 0.001$ ). Los pacientes del grupo con ITU presentaron de forma significativa un mayor número de complicaciones que requirieron maniobras urológicas (62.7% frente a 37.3%). Así mismo, encontramos diferencia al estudiar las infecciones y hospitalizaciones por otras causas ( $p = 0.021$  y  $0.001$ , respectivamente). Podemos señalar una tendencia hacia la significación estadística en la infección por CMV ( $p = 0.054$ ). Sin embargo, no encontramos

## Resultados

diferencias entre ambos grupos cuando analizamos viruria y viremia BK y aparición de rechazo agudo.

Tampoco encontramos diferencias en la supervivencia de los receptores y los injertos en ambos grupos. Sin embargo, sí observamos diferencias en la función renal a lo largo del estudio, medida con eGFR CK-EPI al mes, seis meses y un año ( $p = 0.006$ ,  $p = 0.024$  y  $p = 0.019$ , respectivamente).

**Tabla 13. Características de los donantes con o sin ITU en el primer año postrasplante**

	Pacientes Sin ITU (n = 173)	Pacientes Con ITU (n = 149)	p
Edad donante (años) (media $\pm$ DE)	52.57 $\pm$ 15.64	58.04 $\pm$ 14.30	0.001
Causa exitus donante (%)			0.113
- ACV	104 (51.5)	98 (48.5)	
- TCE	22 (47.8)	24 (52.2)	
- Asistolia	15 (55.6)	12 (44.4)	
- Otras	12 (85.7)	2 (14.3)	
Tipo de trasplante (%)			0.403
- Vivo	20 (60.6)	13 (39.4)	
- fallecido	153 (52.9)	136 (47.1)	

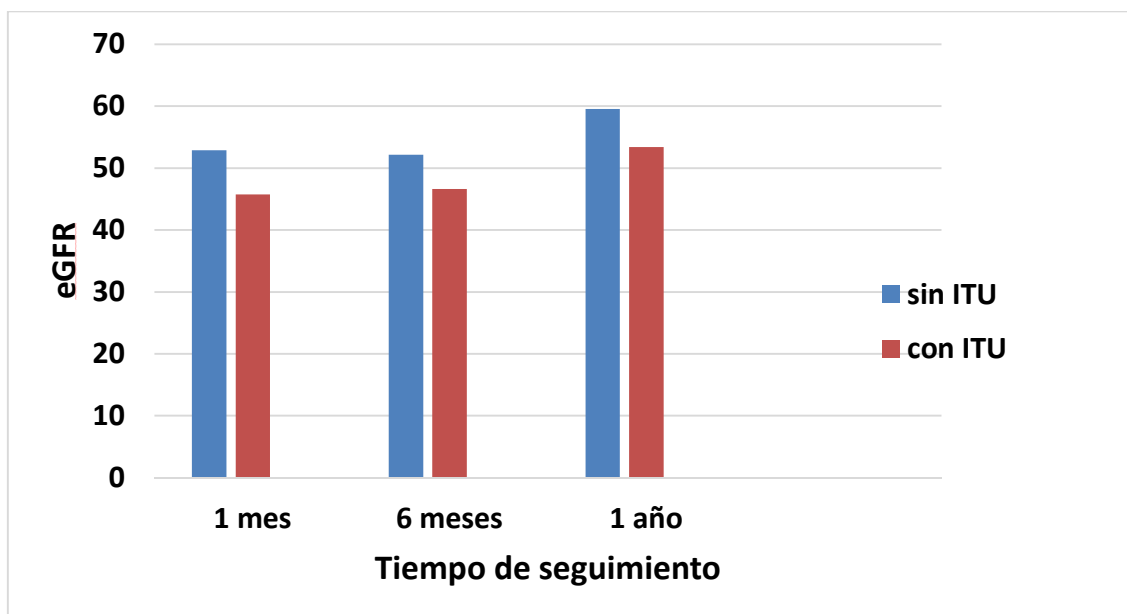
**Tabla 14. Características de los receptores con o sin ITU en el primer año postrasplante**

	Pacientes Sin ITU (n = 173)	Pacientes Con ITU (n = 149)	p
Género (%)			<b>0.001</b>
- femenino	44 (39.4)	65 (59.6)	
- masculino	129 (60.6)	84 (40.4)	
Edad receptor (años) (media ± DE)	51.38 ± 13.68	56.04 ± 12.66	<b>0.002</b>
Etiología IRC (%)			0.888
- Glomerular primaria	38 (52.8)	34 (47.2)	
- Diabetes	23 (53.5)	20 (46.5)	
- PQR	27 (50.9)	26 (49.1)	
- Intersticial	14 (53.8)	12 (46.2)	
- Nefroangiosclerosis	11 (44)	14 (56)	
- No filiada	42 (59.2)	29 (40.8)	
- Otras	18 (56.3)	14 (43.8)	
Número de trasplante (%)			0.524
- Primero	157 (54.3)	132 (45.7)	
- retrasplante	16 (48.5)	17 (51.5)	
Tiempo en diálisis (meses) (media ± DE)	32.53 ± 25.11	37.12 ± 25.15	0.104
Prediálisis (%)	8 (80)	2 (20)	0.099
HD / DP (%)	144 (87.27) / 21 (12.73)	132 (89.79) / 15 (10.21)	0.480
CUMS patológico (%)	13 (39.4)	20 (60.6)	0.081
Diabetes pretrasplante (%)	36 (51.4)	34 (48.6)	0.663
Tratamiento inmunosupresor (%)			0.576
- Tacrolimus-MMF-Prednisona	167 (54)	142 (46)	
- otros	6 (46.2)	7 (53.8)	
Inducción (%)	146 (84.4)	125 (83.9)	0.902
Basiliximab / Timoglobulina (%)	78 (53.42) / 68 (46.58)	70 (56.0) / 55 (44.0)	0.671
FRI (%)	44 (40.4)	65 (59.6)	<b>0.001</b>
TIF (horas) (media ± DE)	13.52 ± 5.43	14.02 ± 4.91	0.389
Días de ingreso (media ± DE)	10.75 ± 8.44	14.15 ± 11.97	<b>0.003</b>
Retirada de esteroides (%)	5 (62.5)	3 (37.5)	0.614
Tutor ureteral (%)	135 (54.2)	114 (45.8)	0.745
Retirada sonda > 7 días (%)	51 (47.2)	57 (52.8)	0.096
Complicaciones urológicas ≥ 1 (%)	28 (37.3)	47 (62.7)	<b>0.001</b>
- durante el ingreso	9 (40.9)	13 (59.1)	0.389
Otras infecciones ≥ 1 (%)	11 (34.4)	21 (65.6)	<b>0.021</b>
Otras hospitalizaciones ≥ 1 (%)	42 (40.4)	62 (59.6)	<b>0.001</b>
CMV (%)	31 (43.7)	40 (56.3)	0.054
- CMV en el mes 1	1 (100)	0 (0)	0.082
Viruria BK (%)	32 (53.3)	28 (46.7)	0.946
Viremia BK (%)	17 (58.6)	12 (41.4)	0.580
RA (%)	23 (46.9)	26 (53.1)	0.301
- RA en el mes 1	10 (30.3)	23 (69.7)	0.614
eGFR 1 mes (media ± DE)	52.87 ± 23.53	45.74 ± 22.70	<b>0.006</b>
eGFR 6 meses (media ± DE)	52.18 ± 21.30	46.61 ± 22.13	<b>0.024</b>
eGFR 1 año (media ± DE)	59.54 ± 21.60	53.41 ± 23.77	<b>0.019</b>
Receptores vivos al año (%)	169 (54.3)	142 (45.7)	0.240
Injertos funcionantes al año (%)	168 (54.5)	140 (45.5)	0.167

## Resultados

En la figura 16 mostramos la relación entre las ITU postrasplante y el eGFR según el tiempo de evolución.

**Figura 16. Relación entre ITU postrasplante y eGFR al mes, 6 meses y 1 año**



### **IV.3.2 FACTORES DE RIESGO DE LAS INFECCIONES URINARIAS EN EL PRIMER AÑO POSTRASPLANTE. ANÁLISIS UNIVARIANTE.**

En la tabla 15 se representan los resultados obtenidos al ajustar un modelo de riesgos proporcionales de Cox univariante para cada uno de los factores.

En el análisis univariante para la aparición de alguna infección urinaria a lo largo del primer año postrasplante, los únicos factores que se asociaron de forma significativa

## Resultados

fueron la edad del donante y del receptor, el sexo femenino y la FRI, con una HR de 1.02, 1.02, 1.65 y 1.74 respectivamente. El tiempo en diálisis no alcanzó significación estadística, pero sí que presenta relevancia clínica ( $p = 0.06$ ).

**Tabla 15. Regresión de Cox para infecciones urinarias postrasplante, modelo univariante**

	B	HR (IC 95%)	HR.inf.	HR.sup.	p
Edad donante	0.01	1.02	1.01	1.03	0.0009
Donante fallecido	0.21	1.24	0.70	2.20	0.4536
Sexo femenino	0.50	1.65	1.20	2.29	0.0023
Edad receptor	0.01	1.02	1.00	1.03	0.0071
GMN primaria	0,15	1.17	0.66	2.09	0.5800
Retrasplante	0.165	1.18	0.71	1.96	0.5192
Tiempo en diálisis	0,01	1.01	1.00	1.01	0.0609
Diálisis vs prediálisis	0,87	2.41	0.59	9.73	0.2160
DP vs HD	0,19	1.22	0.72	2.08	0.4644
Días de ingreso	- 0.03	0.97	0.94	1.00	0.0510
CUMS patológico	0.31	1.37	0.85	2.19	0.1952
Diabetes pretrasplante	0.11	1.12	0.76	1.64	0.5729
Inducción	- 0,08	0.92	0.59	1.42	0.6960
FRI	0.55	1.74	1.25	2.40	0.0009
TIF	0.01	1.01	0.98	1.04	0.5672
Tutor ureteral	- 0,08	0.92	0.63	1.34	0.6679
Retirada sonda > 7 días	0.13	1.14	0.82	1.59	0.4140
Complicaciones Urológicas en ingreso	0.29	1.34	0.76	2.37	0.3090
CMV en mes 1	0.21	1.24	0.86	1.79	0.2340
RA en el mes 1	0.03	1.04	0.49	2.20	0.9020



### IV.3.3 FACTORES DE RIESGO DE LAS INFECCIONES URINARIAS EN EL PRIMER AÑO POSTRASPLANTE. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Dada la correlación existente entre FRI y tiempo en diálisis ( $r = 0.285$ ,  $p < 0.001$ ), realizamos dos modelos multivariantes para conocer los factores de riesgo asociados a las ITU que se presentan en el primer año postrasplante (tabla 16 y 17).

En el modelo 1 incluimos sexo femenino, edad del receptor y FRI, con una HR de 1.73, 1.01 y 1.60, respectivamente. En el modelo 2 incluimos sexo femenino, edad del receptor y tiempo en diálisis. Los factores más significativos en este caso fueron el sexo femenino y la edad del receptor, con una HR de 1.79 y 1.02 respectivamente; el tiempo en diálisis no alcanzó significación estadística, sin embargo, al igual que en el análisis univariante, tiene relevancia clínica (HR = 1.00,  $p = 0.054$ ).

**Tabla 16. Regresión de Cox para infecciones urinarias postrasplante, modelo multivariante. Modelo 1.**

	B	HR (IC 95%)	HR.inf.	HR.sup.	p
Sexo femenino	0,54	1.73	1.24	2.40	< 0.001
Edad receptor	0,01	1.01	1.00	1.03	< 0.05
FRI	0,47	1.60	1.14	2.22	< 0.01

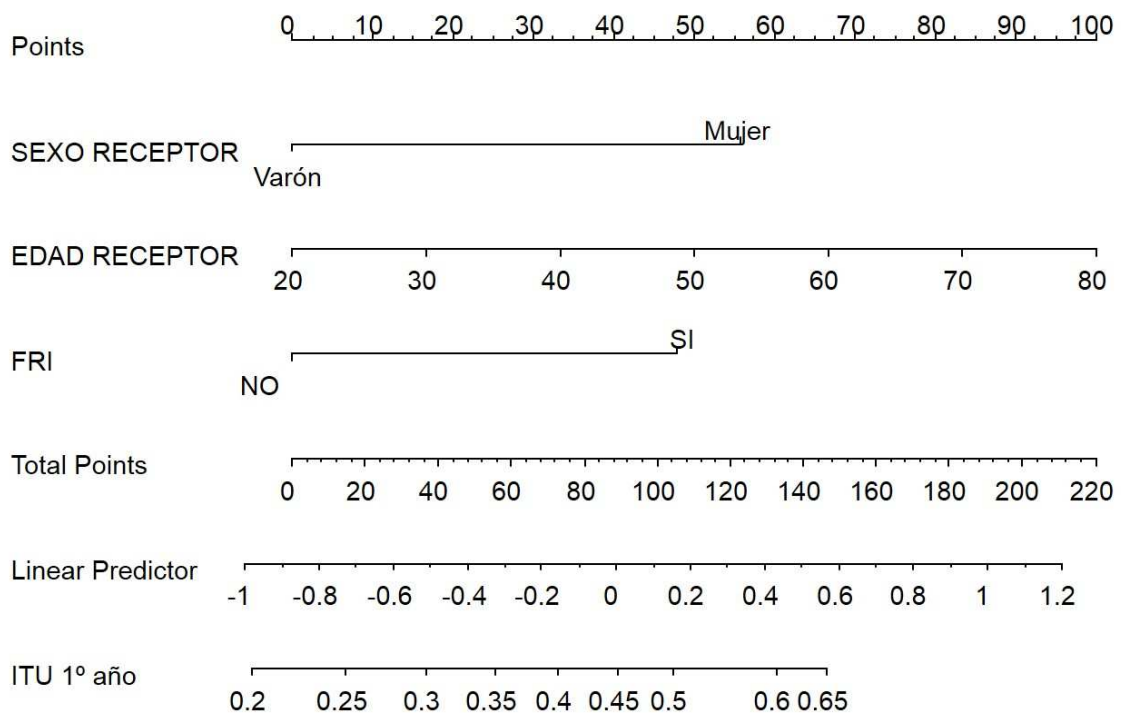
**Tabla 17. Regresión de Cox para infecciones urinarias postrasplante, modelo multivariante. Modelo 2.**

	B	HR (IC 95%)	HR.inf.	HR.sup.	p
Sexo femenino	0,58	1.79	1.29	2.48	< 0.001
Edad receptor	0,01	1.02	1.00	1.03	< 0.01
Tiempo en diálisis	0,07	1.00	0.99	1.01	0.054

### IV.3.4 NOMOGRAMA PARA LAS INFECCIONES URINARIAS EN EL PRIMER AÑO POSTRASPLANTE

En las figuras 17 y 18 se representan los nomogramas y su sistema de puntuación para las ITU que se presentan en el primer año postrasplante. En la figura 19 y 20 se muestran las curvas ROC para este grupo de ITU, con una modesta capacidad de discriminación (AUC = 0.60 y 0.59).

**Figura 17.A. Nomograma para las ITU que ocurren en el primer año postrasplante: sexo del receptor, edad del receptor y FRI.**



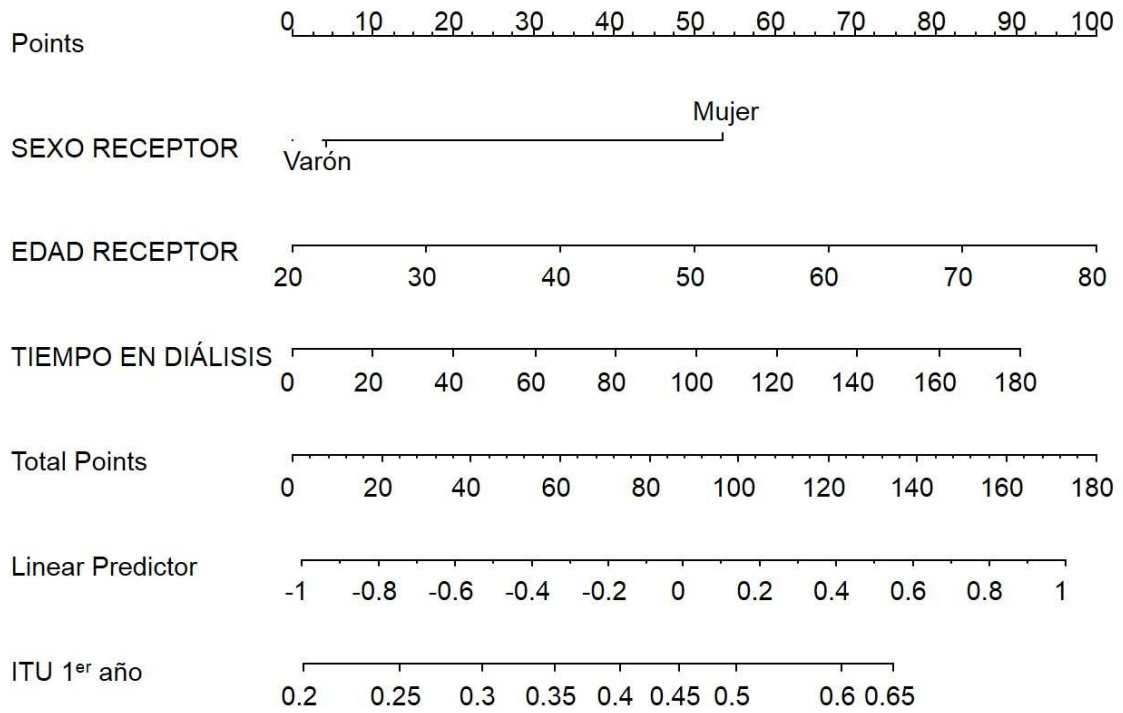
**Figura 17.B. Score para cada factor en las ITU en el primer año postrasplante: sexo del receptor, edad del receptor y FRI.**

	Puntos
<b>Género</b>	
- Varón	0
- Mujer	56
<b>Edad del receptor (años)</b>	
- 20	0
- 30	17
- 40	33
- 50	50
- 60	67
- 70	83
- 80	100
<b>FRI</b>	
- No	0
- Sí	48

<b>Puntuación total</b>	
- 11	0.20
15	0.25
36	0.30
56	0.35
73	0.40
89	0.45
104	0.50
132	0.60
146	0.65

Resultados

**Figura 18.A. Nomograma para las ITU que ocurren en el primer año postrasplante: sexo del receptor, edad del receptor y tiempo en diálisis.**

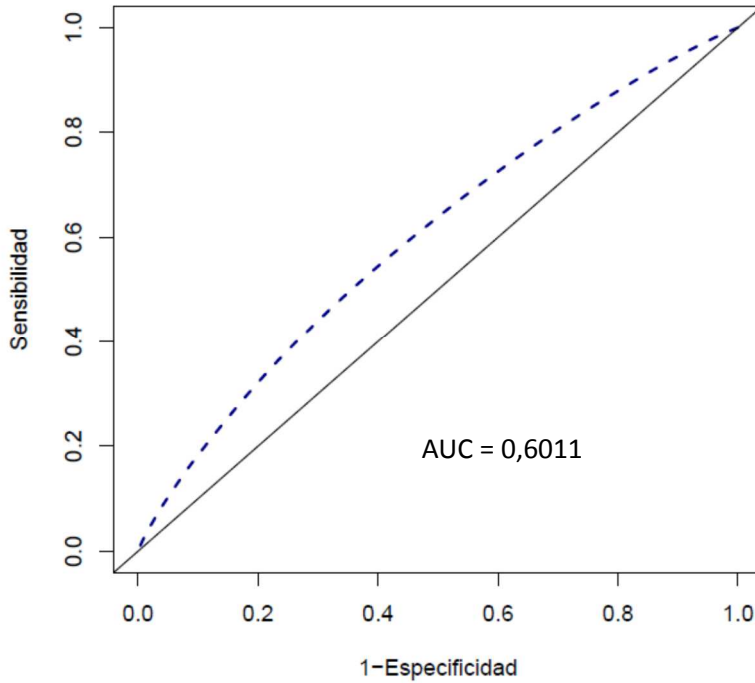


Puntuación total	
2	0.20
24	0.25
43	0.30
59	0.35
73	0.40
87	0.45
99	0.50
123	0.60
135	0.65

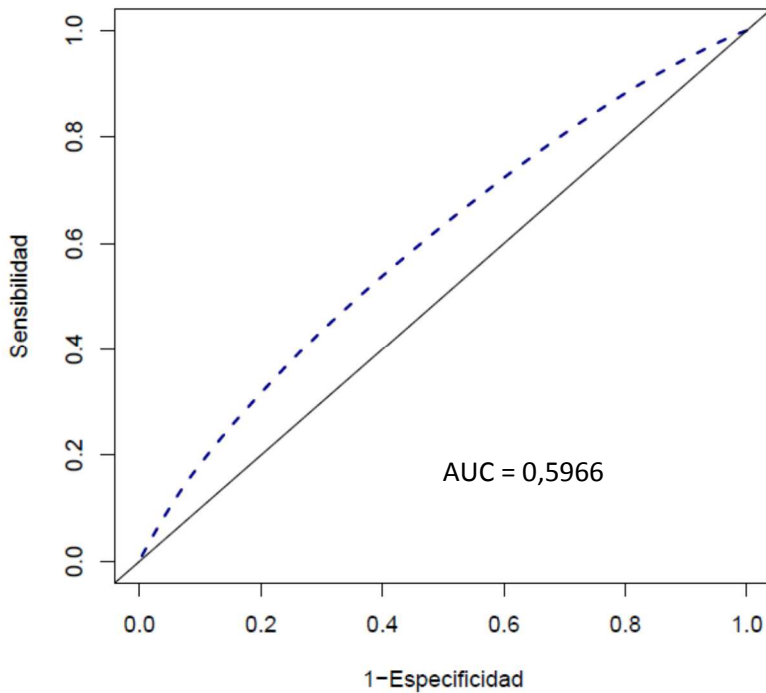
**Figura 18.B. Score para cada factor en las ITU en el primer año postrasplante: sexo del receptor, edad del receptor y tiempo en diálisis.**

	Puntos
<b>Género</b>	
- Varón	0
- Mujer	50
<b>Edad del receptor (años)</b>	
- 20	0
- 30	17
- 40	33
- 50	50
- 60	67
- 70	83
- 80	100
<b>Tiempo en diálisis (meses)</b>	
- 0	0
- 20	10
- 40	20
- 60	30
- 80	40
- 100	50
- 120	60
- 140	70
- 160	80
- 180	91

**Figura 19. Curva ROC para ITU en el primer año postrasplante vs sexo, edad receptor y FRI.**



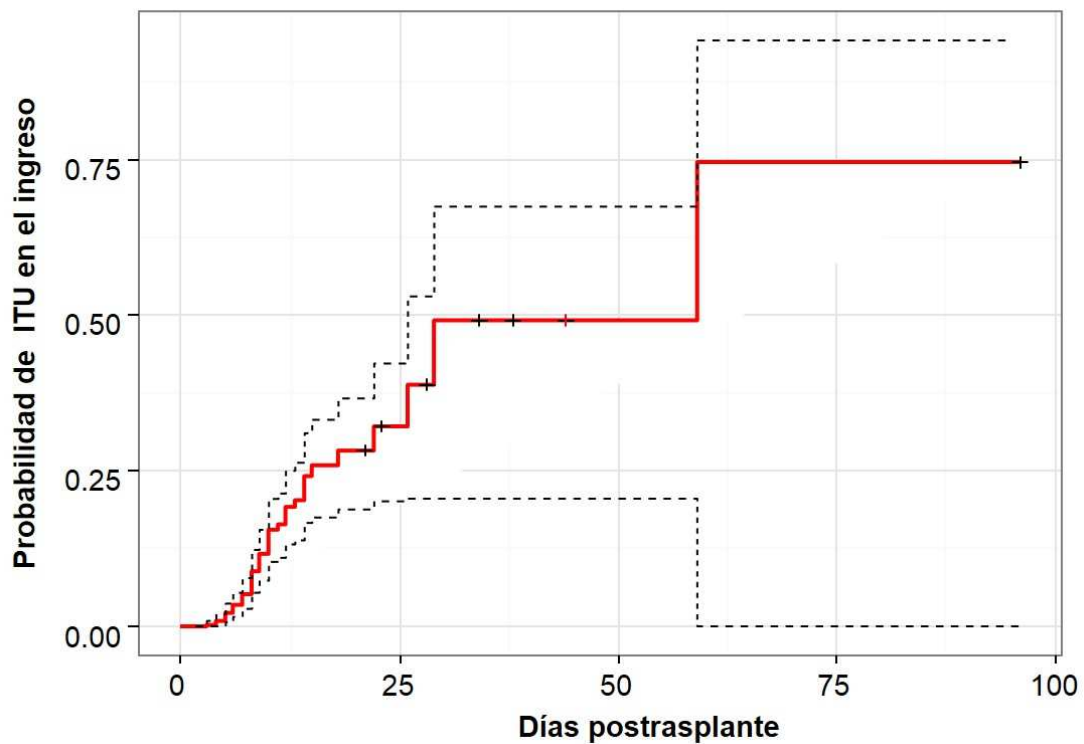
**Figura 20. Curva ROC para ITU en el primer año postrasplante vs sexo, edad receptor y tiempo en diálisis.**



#### IV.4 INFECCIONES URINARIAS DURANTE EL INGRESO DEL TRASPLANTE RENAL

El 15.21% de los pacientes de nuestro trabajo (n = 49), presentaron alguna ITU durante los días de ingreso. En la figura 21 se representa la probabilidad de ITU durante el ingreso mediante el método de Kaplan-Meier, y en la figura 22 expresado en *hazard rate*.

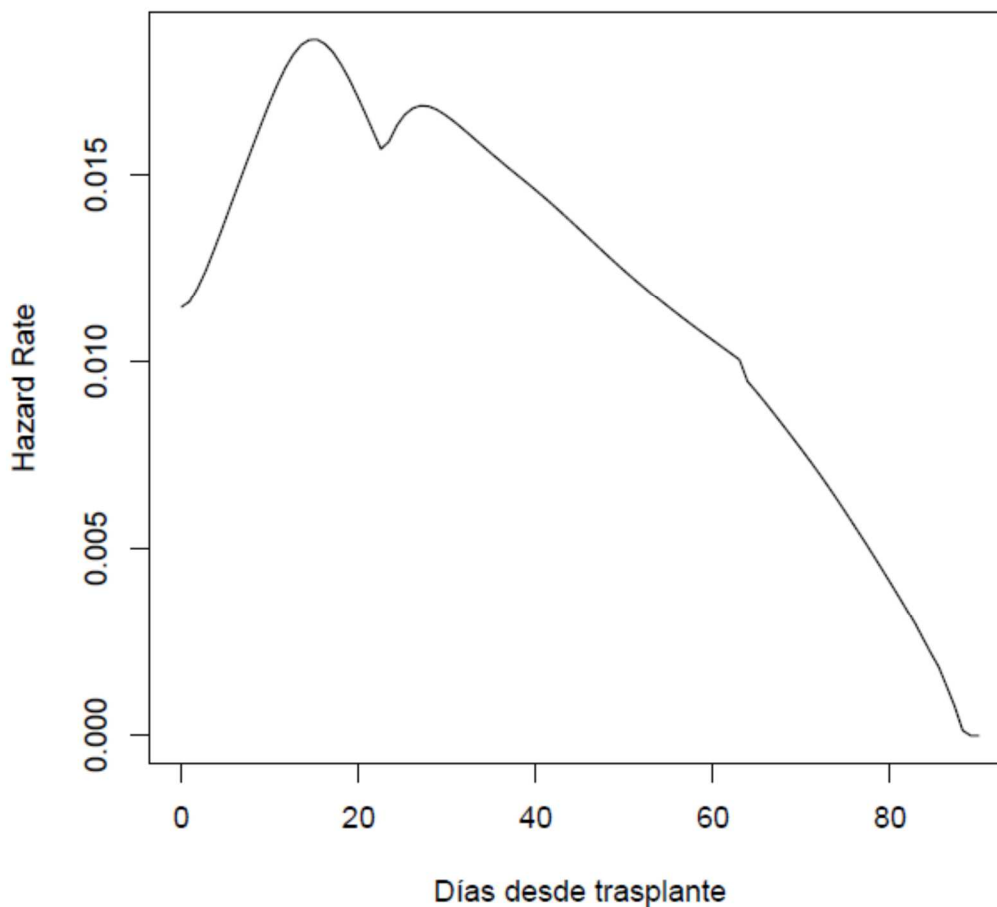
**Figura 21. Probabilidad de presentar alguna ITU durante el ingreso (Kaplan – Meier).**



	7 días	15 días	30 días
Supervivencia %	5.2	25.8	49.0
LI IC 95 %	2.7	17.5	20.5
LS IC 95 %	7.7	33.1	67.3

	Inicio	7 días	15 días	30 días
En riesgo	322	268	47	5

**Figura 22. Probabilidad de ITU durante el ingreso (*Hazard - Rate*).**



#### **IV.4.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES CON Y SIN INFECCIONES URINARIAS DURANTE EL INGRESO**

Las características generales de los pacientes del estudio en los que se observó alguna infección urinaria durante el ingreso del trasplante frente a los que no la presentaron, se muestran en la tabla 18.

Encontramos diferencias significativas entre ambos grupos de trabajo, para la edad de donante y receptor, tiempo en diálisis, DM pretrasplante, FRI, retirada de la sonda por



## Resultados

encima de 7 días y días de ingreso. No se observaron diferencias para el resto de variables.

**Tabla 18. Características de los pacientes con y sin ITU durante el ingreso**

	Pacientes Sin ITU (n = 273)	Pacientes Con ITU (n = 49)	p
Edad donante (años) (media ± DE)	54.21 ± 15.60	60.04 ± 12.18	0.014
Tipo de trasplante (%)			0.991
- vivo	28 (84.8)	5 (15.2)	
- fallecido	245 (84.8)	44 (15.2)	
Género (%)			0.892
- femenino	92 (84.4)	17 (15.6)	
- masculino	181 (85)	32 (15)	
Edad receptor (años) (media ± DE)	52.80 ± 13.59	57.29 ± 11.84	0.031
Retrasplante (%)	29 (87.9)	4 (12.1)	0.601
Tiempo en diálisis (meses) (media ± DE)	32.84 ± 24.30	44.80 ± 27.81	0.002
Prediálisis (%)	10 (100)	0 (0)	0.174
Técnica de diálisis (%)			0.168
- HD	230 (83.3)	46 (16.7)	
- DP	33 (91.7)	3 (8.3)	
CUMS patológico (%)	27 (81.8)	6 (18.2)	0.617
Diabetes pretrasplante (%)	54 (77.1)	16 (22.9)	0.044
Inducción (%)	232 (85.6)	39 (14.4)	0.341
Basiliximab / Timoglobulina (%)	126 (56.3) / 106 (45.7)	22 (56.4) / 17 (43.6)	0.807
FRI (%)	81 (74.3)	28 (25.7)	< 0.001
TIF (horas) (media ± DE)	13.78 ± 5.20	13.59 ± 5.22	0.811
Tutor (%)	215 (86.3)	34 (13.7)	0.149
Retirada sonda > 7 días (%)	79 (73.1)	29 (26.9)	< 0.001
Días de ingreso (media ± DE)	10.75 ± 7.46	21.12 ± 17.56	< 0.001
Complicaciones urológicas en ingreso (%)	17 (77.3)	5 (22.7)	0.653
RA mes 1 (%)	26 (78.8)	7 (21.2)	0.460

#### **IV.4.2 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL DESARROLLO DE INFECCIONES URINARIAS DURANTE EL INGRESO. ANÁLISIS UNIVARIANTE.**

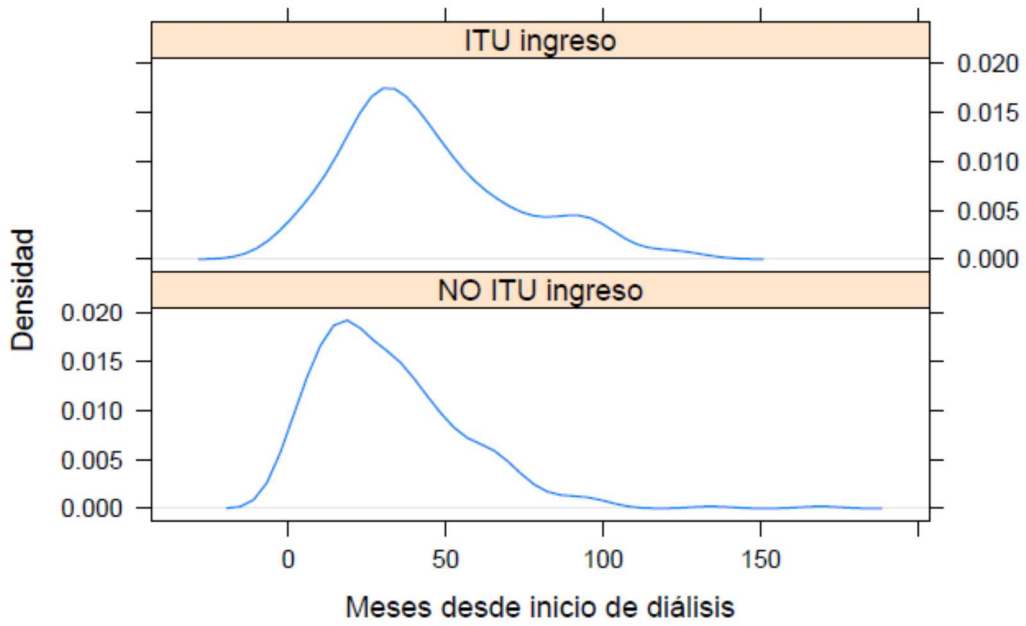
En la tabla 19 se presenta el análisis univariante para las ITU durante el ingreso del trasplante, mediante regresión logística.

En este caso, los factores que se asocian de forma significativa son la edad del donante y del receptor, el tiempo en diálisis, los días de ingreso, la FRI y la retirada de la sonda después de 7 días (OR = 1.02, 1.02, 1.01, 1.1, 3.16 y 3.56, respectivamente). Para la diabetes pretrasplante encontramos una tendencia hacia la significación estadística ( $p = 0.06$ ). La relación de las ITU durante el ingreso con el tiempo en diálisis y los días de ingreso se presentan en la figura 23.

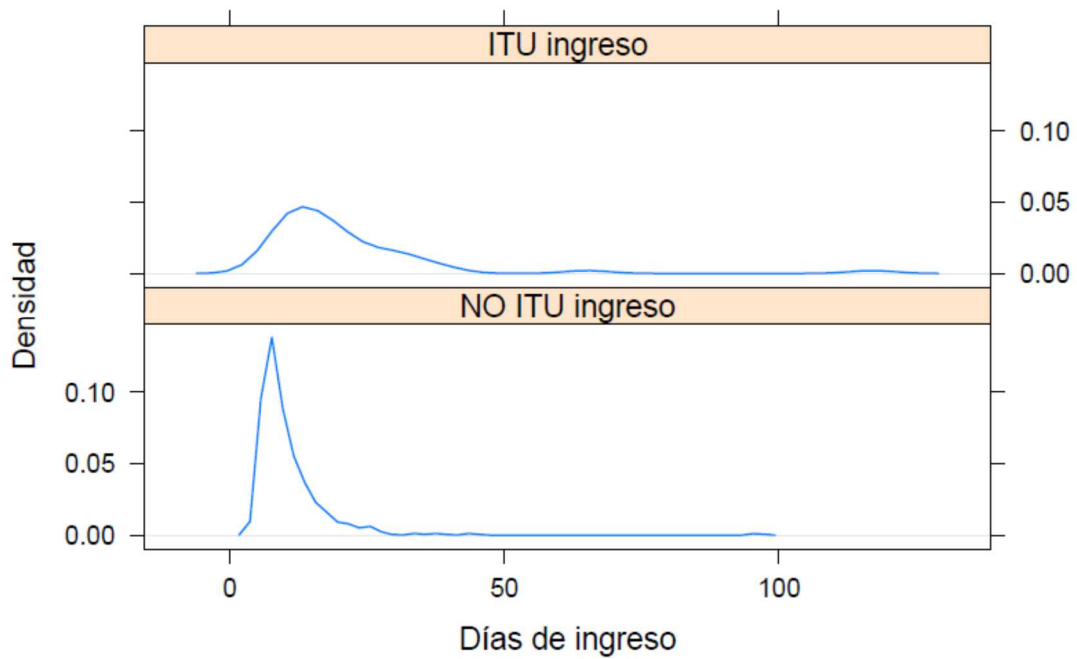
**Tabla 19. Análisis univariante ITU durante ingreso**

	OR (IC 95%)	OR.inf.	OR.sup.	p
Edad donante	1.02	0.55	1.98	0.0043
Donante Fallecido	1.01	0.37	2.75	0.8701
Sexo femenino	1.05	0.55	1.98	0.8901
Edad receptor	1.02	1.00	1.05	0.0206
Retrasplante	0.75	0.25	2.23	0.7895
Tiempo en diálisis	1.01	1.00	1.02	0.0027
DP vs HD	2.2	0.65	7.48	0.2942
Días de ingreso	1.1	1.06	1.15	< 0.0001
CUMS patológico	1.27	0.5	3.26	0.8067
Diabetes pretrasplante	1.97	1.01	3.83	0.0682
Inducción	0.69	0.32	1.49	0.4581
FRI	3.16	1.69	5.89	0.0003
TIF	0.99	0.93	1.05	0.8112
Tutor ureteral	0.61	0.31	1.2	0.2089
Retirada sonda > 7 días	3.56	1.9	6.66	< 0.0001
Complicaciones urológicas en ingreso	1.71	0.6	4.88	0.4786
RA mes 1	1.88	0.34	10.32	0.4650

**Figura 23.A. Relación de las ITU durante el ingreso con tiempo en diálisis (meses)**



**Figura 23.B. Relación de las ITU durante el ingreso con tiempo de ingreso (días)**



#### IV.4.3 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL DESARROLLO DE INFECCIONES URINARIAS DURANTE EL INGRESO. ANÁLISIS MULTIVARIANTE.

En el modelo multivariante representado en la tabla 20, resultaron significativos la edad del donante, la FRI y la retirada de la sonda por encima de 7 días (OR = 1.03, 2.64 y 3.55).

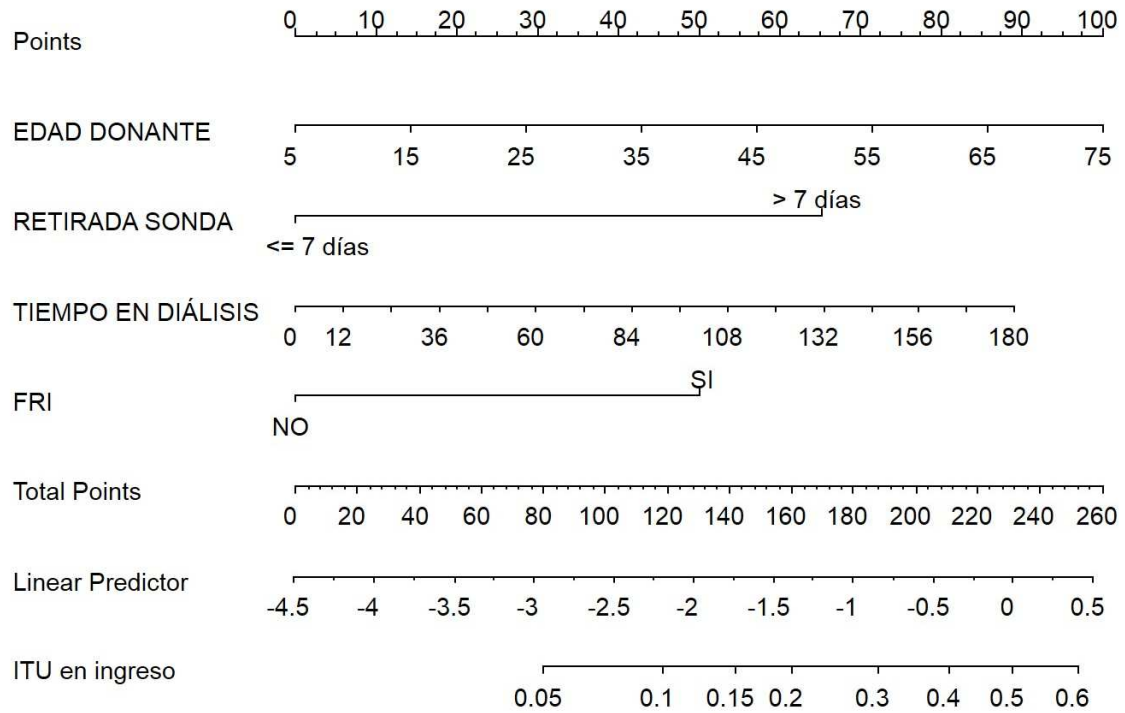
**Tabla 20. Análisis multivariante para las ITU durante ingreso**

	OR (IC 95%)	OR.inf.	OR.sup.	p
Edad donante	1.03	1.00	1.05	< 0.05
Tiempo en diálisis	1.01	1.00	1.02	0.13
FRI	2.64	1.33	5.28	< 0.01
Retirada sonda > 7 días	3.55	1.85	6.93	< 0.001

#### IV.4.4 NOMOGRAMA PARA LAS INFECCIONES URINARIAS DURANTE EL INGRESO HOSPITALARIO

En la figura 24 se representa el nomograma y el sistema de puntuación para las ITU que ocurren durante el ingreso del trasplante. La curva ROC se representa en la figura 25, más representativa que la curva ROC para las ITU en el primer año (AUC = 0.74).

**Figura 24.A. Nomograma para las ITU que ocurren durante el ingreso**

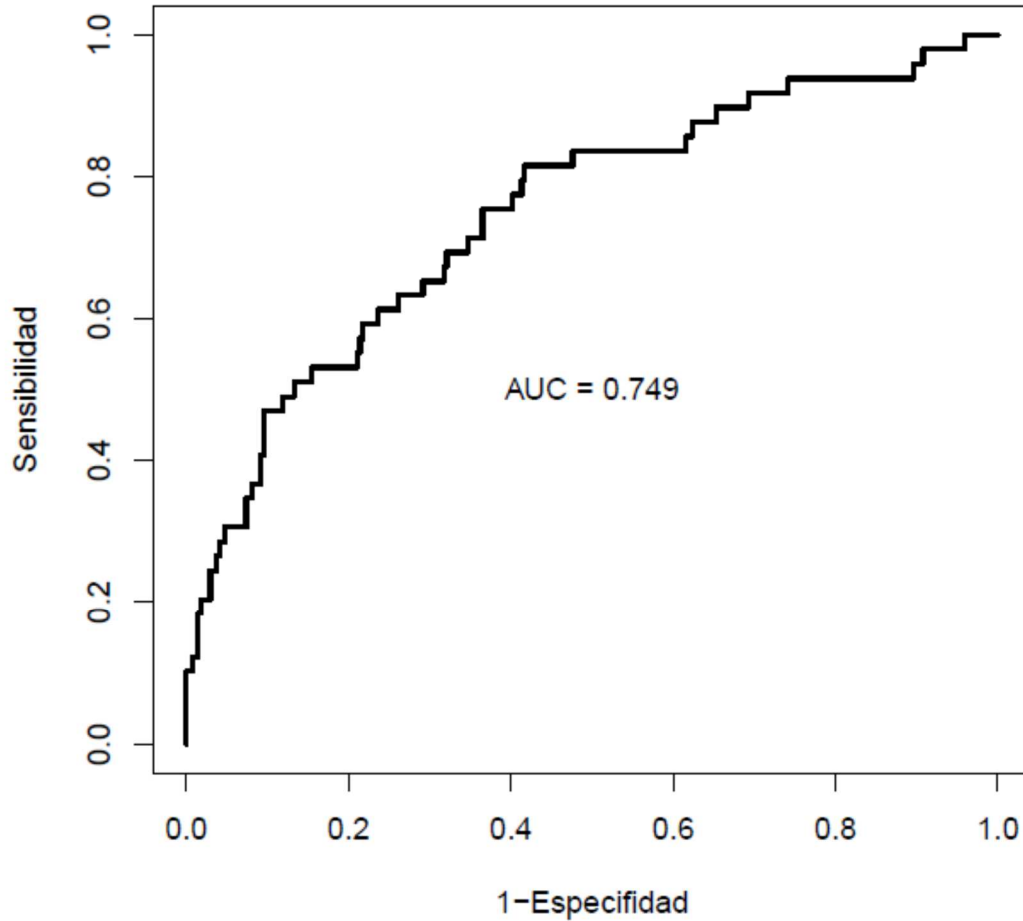


Puntuación total	
80	0.05
118	0.10
160	0.20
142	0.15
188	0.30
210	0.40
231	0.50
252	0.60

**Figura 24.B. Score para cada factor en las ITU durante el ingreso**

	Puntos
Edad del donante (años)	
- 5	0
- 15	14
- 25	29
- 35	43
- 45	57
- 55	71
- 65	86
- 75	100
Retirada de la sonda vesical	
- ≤ 7 días	0
- > 7 días	65
Tiempo en diálisis (meses)	
- 0	0
- 12	6
- 24	12
- 36	18
- 48	24
- 60	30
- 72	36
- 84	42
- 96	48
- 108	54
- 120	59
- 132	65
- 144	71
- 156	77
- 168	83
- 180	89
FRI	
- No	0
- Sí	50

**Figura 25. Curva ROC para ITU durante el ingreso vs edad del receptor, retirada de la sonda y tiempo en diálisis**

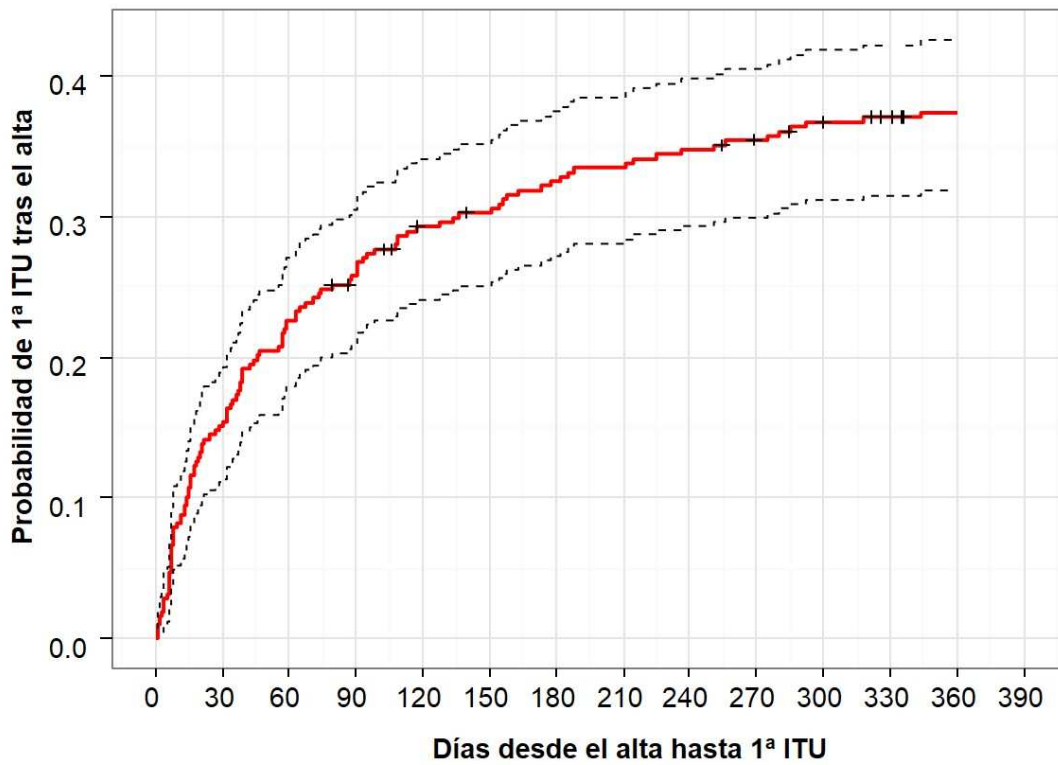


#### IV.5 INFECCIONES URINARIAS DESPUÉS DEL ALTA

El 37.57% de los pacientes de nuestro estudio (n = 121) presentaron alguna ITU tras el alta. En la figura 26 se representa la probabilidad ITU tras el alta mediante el método de Kaplan-Meier, y en la figura 27 expresado en *hazard rate*.



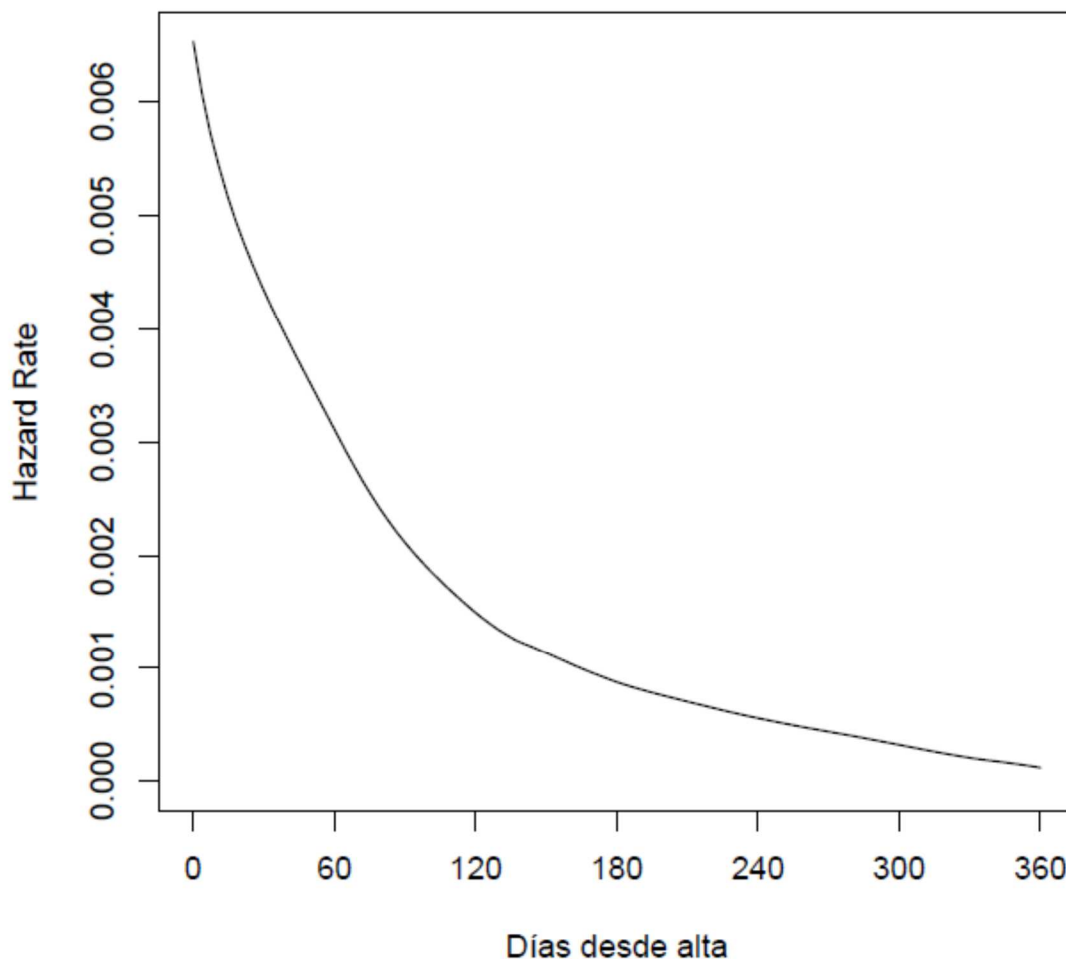
**Figura 26. Probabilidad de aparición de alguna ITU tras el alta (Kaplan – Meier).**



	30 días	60 días	90 días	120 días	240 días	330 días
Supervivencia %	15.4	22.6	25.8	29.3	34.8	37.1
LI IC 95 %	11.3	17.9	20.8	24.1	29.3	31.5
LS IC 95 %	19.3	27.1	30.4	34.1	39.8	42.2

	inicio	30 días	60 días	90 días	120 días	240 días	330 días
En riesgo	322	270	246	234	220	202	189

**Figura 27. Probabilidad de ITU tras el alta (*Hazard - Rate*).**



#### **IV.5.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES CON Y SIN INFECCIONES URINARIAS TRAS EL ALTA**

En la tabla 21 se muestran las características generales de los pacientes que presentan alguna ITU tras el alta, frente a aquellos sin ITU.

Encontramos diferencias significativas para la edad de donante y receptor, y sexo femenino. Para el resto de variables no encontramos diferencias entre ambos grupos.

**Tabla 21. Características generales de los pacientes con y sin ITU tras el alta**

	Pacientes Sin ITU (n = 201)	Pacientes Con ITU (n = 121)	p
Edad donante (años) (media ± DE)	53.57 ± 15.46	57.63 ± 14.63	0.021
Tipo de trasplante (%)			0.362
- vivo	23 (69.7)	10 (30.3)	
- cadáver	178 (61.6)	111 (38.4)	
Género (%)			< 0.001
- femenino	52 (47.7)	57 (52.3)	
- masculino	149 (70)	64 (30)	
Edad receptor (años) (media ± DE)	52.19 ± 13.15	55.64 ± 13.62	0.025
Retrasplante (%)	18 (54.5)	15 (45.5)	0.324
Tiempo en diálisis (meses) (media ± DE)	33.60 ± 25.32	36.42 ± 25.00	0.331
Prediálisis (%)	8 (80.0)	2 (20.0)	0.244
Técnica de diálisis (%)			0.922
- HD	171 (62.0)	105 (38.0)	
- DP	22 (61.1)	14 (38.9)	
CUMS patológico (%)	17 (51.5)	16 (48.5)	0.172
Diabetes pretrasplante (%)	45 (64.3)	25 (35.7)	0.716
Inducción (%)	168 (62.0)	103 (38)	0.714
Basiliximab / Timoglobulina	89 (53) / 79 (47)	59 (57.3) / 44 (42.7)	0.490
FRI (%)	63 (57.8)	46 (42.2)	0.220
TIF (horas) (media ± DE)	13.55 ± 5.38	14.10 ± 4.87	0.357
Tutor ureteral (%)	152 (61.0)	97 (39.0)	0.346
Retirada sonda > 7 días (%)	68 (63.0)	40 (37.0)	0.887
Días de ingreso (días) (media ± DE)	12.40 ± 11.58	12.19 ± 7.94	0.861
Complicaciones urológicas en ingreso (%)	14 (63.6)	8 (36.4)	0.138
ITU durante ingreso (%)	28 (57.1)	21 (42.9)	0.407
CMV (%)	40 (56.3)	31 (43.7)	0.231
- CMV mes 1	1 (100)	0 (0)	0.323
RA (%)	28 (57.1)	21 (42.9)	0.407
- RA mes 1	13 (39.4)	20 (60.6)	0.771

#### IV.5.2 FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON LAS INFECCIONES URNARIAS TRAS EL ALTA. ANÁLISIS UNIVARIANTE.

En el análisis univariante presentado en la tabla 22, mediante un modelo de Cox, resultan significativas las siguientes variables: edad de donante y receptor y sexo femenino. No se encontraron diferencias para el resto de factores entre ambos grupos.

**Tabla 22. Análisis univariante de los factores asociados a ITU tras el alta**

	B	HR	HR.inf.	HR.sup.	p
Edad donante	0.01	1.02	1.00	1.03	0.0191
Donante Fallecido	0.26	1.30	0.68	2.49	0.4265
Sexo femenino	0.67	1.97	1.37	2.82	0.0002
Edad receptor	0.01	1.02	1.00	1.03	0.0257
Retrasplante	0.32	1.38	0.80	2.38	0.2404
Tiempo en diálisis	0	1.00	1.00	1.01	0.3582
DP vs HD	- 0.06	0.94	0.54	1.65	0.8410
Días de ingreso	0.01	1.01	0.99	1.03	0.5744
CUMS patológico	0.30	1.36	0.80	2.30	0.2540
Diabetes pretrasplante	- 0.09	0.91	0.58	1.43	0.6921
Inducción	0.13	1.14	0.68	1.90	0.6283
FRI	0.22	1.25	0.86	1.81	0.2453
TIF	0.01	1.01	0.97	1.05	0.6034
Tutor ureteral	0.22	1.25	0.79	1.97	0.3337
Retirada sonda > 7 días	- 0.06	0.94	0.64	1.38	0.7367
Complicaciones urológicas en ingreso	- 0.08	0.92	0.45	1.89	0.8232
RA mes 1	- 0.28	0.75	0.64	1.66	0.483
ITU en ingreso	0.26	1.30	0.80	2.10	0.2837

#### IV.5.3 FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON LAS INFECCIONES URINARIAS TRAS EL ALTA. ANÁLISIS MULTIVARIANTE.

En la tabla 23 se representa el análisis multivariante. Resultaron significativos el sexo femenino y la edad del receptor, con una HR de 2.10 y 1.02 respectivamente.

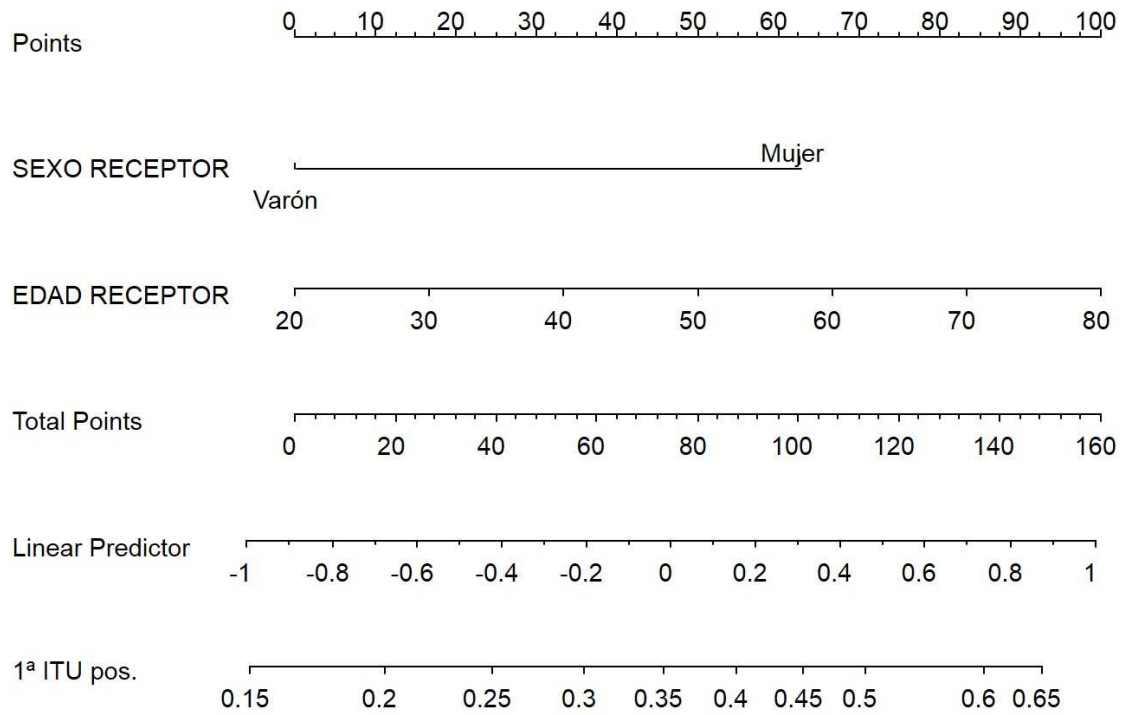
**Tabla 23. Análisis multivariante de las ITU tras el alta**

	B	HR (IC 95%)	HR.inf.	HR.sup.	p
Sexo femenino	0,74	2.10	1.46	3.03	< 0.001
Edad receptor	0,01	1.02	1.00	1.03	< 0.01

#### IV.5.4 NOMOGRAMA DE INFECCIONES URINARIAS TRAS EL ALTA

En la figura 28 se representa el nomograma y el sistema de puntuación para las ITU tras el alta del trasplante. En la figura 29 se muestra la curva ROC, con un AUC de 0.59.

**Figura 28.A. Nomograma de las ITU que ocurren tras el alta**

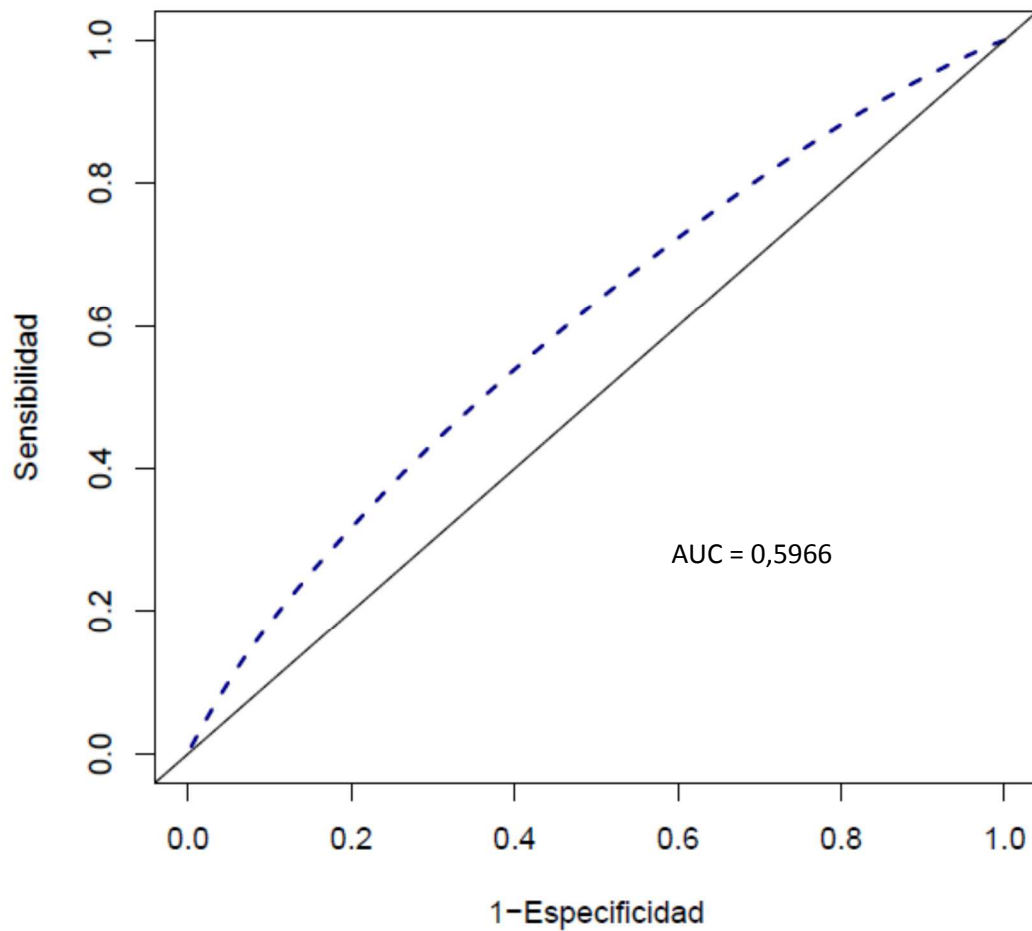


**Figura 28.B. Score para cada factor en las ITU que se presentan tras el alta**

	Puntos
Género	
- Masculino	0
- femenino	63
Edad del receptor (años)	
- 20	0
- 30	17
- 40	33
- 50	50
- 60	67
- 70	83
- 80	100

Puntuación total	
- 9	0.15
18	0.20
39	0.25
57	0.30
73	0.35
88	0.40
101	0.45
113	0.50
137	0.60
148	0.65

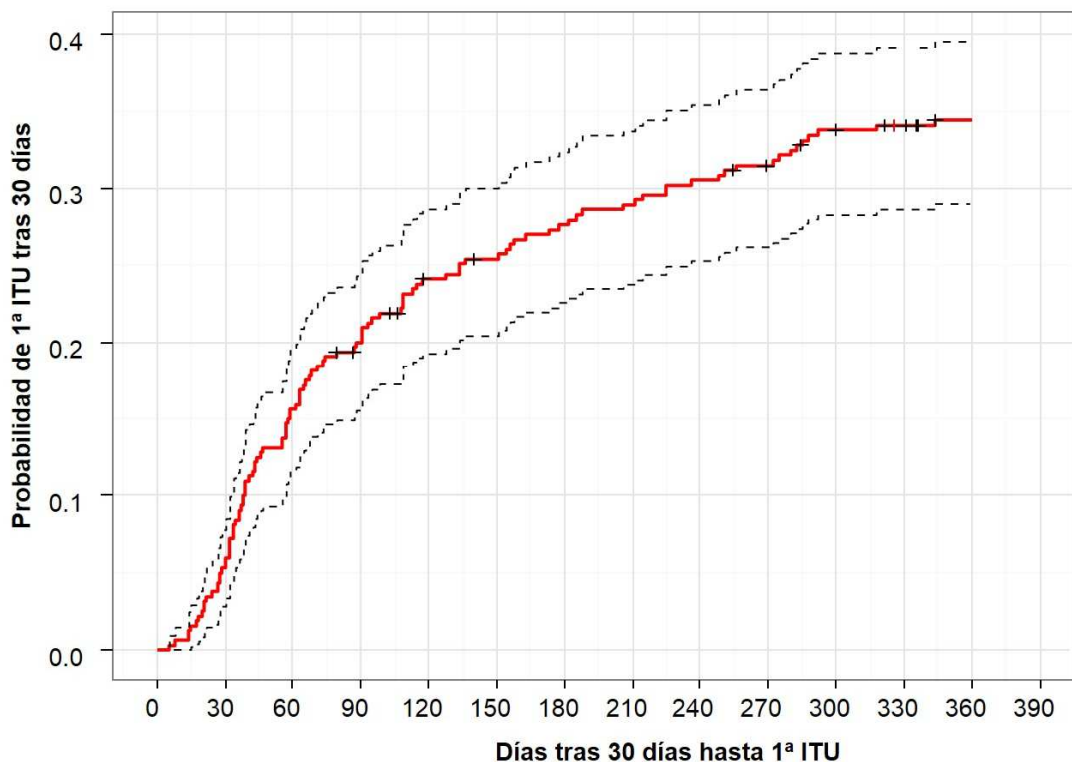
**Figura 29. Curva ROC para ITU tras el alta vs sexo y edad del receptor**



#### IV.6 INFECCIONES URINARIAS TRAS UN MES POSTRASPLANTE

El 33.85% de los pacientes de nuestro estudio (n = 109) presentaron alguna ITU después de un mes del trasplante. En la figura 30 se representa la probabilidad ITU 30 días después del trasplante mediante el método de Kaplan-Meier, y en la figura 31 expresado en *hazard rate*.

**Figura 30. Probabilidad de ITU un mes tras el trasplante (Kaplan – Meier).**

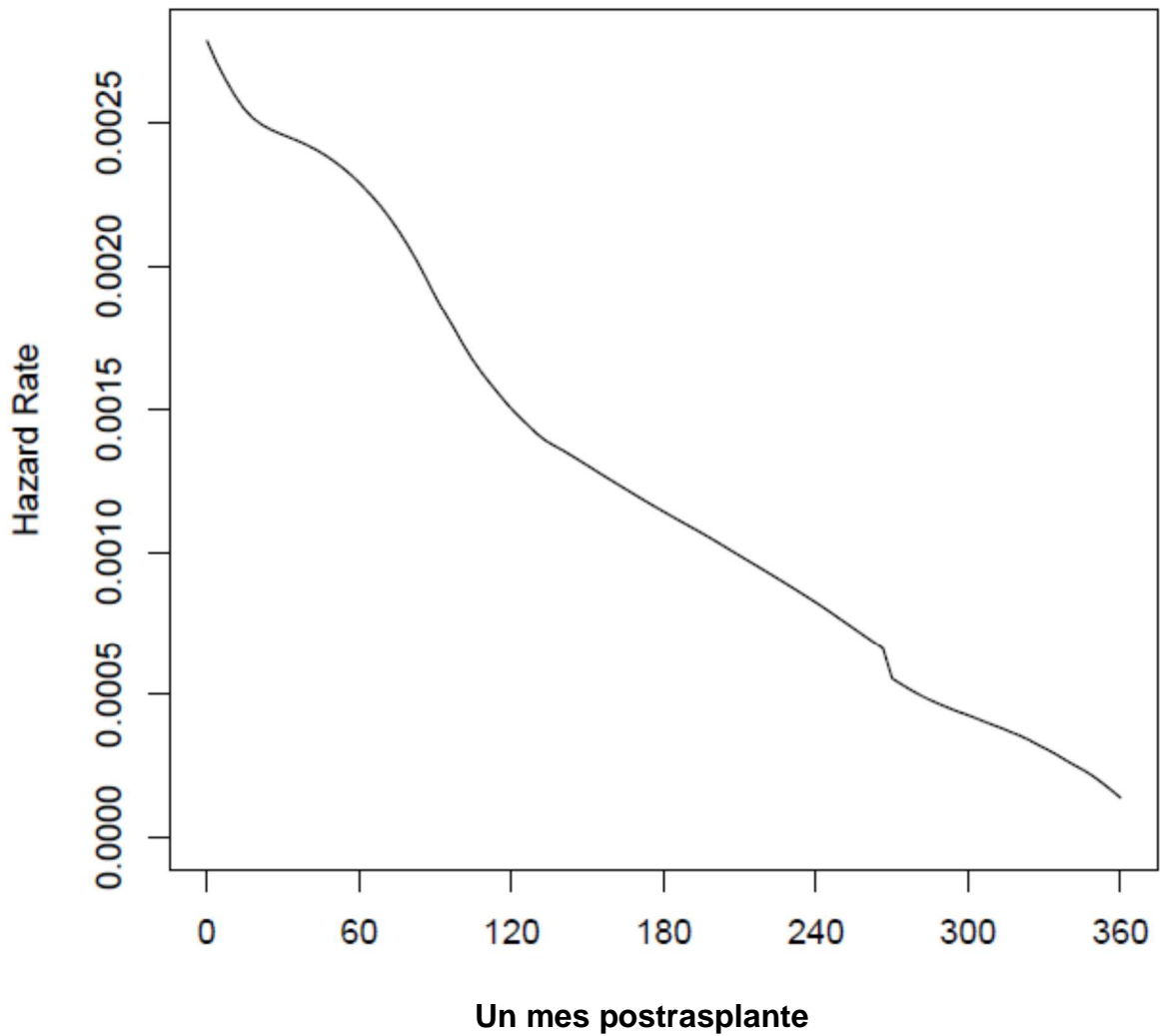


	30 días	60 días	90 días	120 días	240 días	330 días
Supervivencia %	5.9	15.6	20.0	24.1	30.5	34.1
LI IC 95 %	3.3	11.6	15.5	19.3	25.3	28.6
LS IC 95 %	8.5	19.5	24.3	28.7	35.4	39.1

	inicio	30 días	60 días	90 días	120 días	240 días	330 días
En riesgo	322	303	270	254	238	217	200



**Figura 31. Probabilidad de ITU un mes tras el trasplante (*Hazard - Rate*).**



#### **IV.6.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES CON Y SIN INFECCIONES URINARIAS TRAS UN MES POSTRASPLANTE**

En la tabla 24 se presentan las características generales de los pacientes con y sin ITU un mes después del trasplante. Encontramos diferencias entre ambos grupos en la edad de donante y receptor, sexo del receptor e ITU previa.

**Tabla 24. Características clínicas generales de los pacientes con y sin ITU un mes postrasplante**

	Pacientes Sin ITU (n = 213)	Pacientes Con ITU (n = 109)	p
Edad donante (años) (media ± DE)	53.82 ± 15.15	57.60 ± 15.22	0.035
Tipo de trasplante (%)			0.105
- fallecido	187 (64.7))	102 (35.3)	
- vivo	26 (78.8)	7 (21.2)	
Género (%)			< 0.001
- femenino	56 (51.4)	53 (48.6)	
- masculino	157 (73.7)	56 (263.3)	
Edad receptor (años) (media ± DE)	52.23 ± 13.10	55.91 ± 13.75	0.020
Retrasplante (%)	20 (60.6)	13 (39.4)	0.478
Tiempo en diálisis (meses) (media ± DE)	33.20 ± 24.89	37.51 ± 25.65	0.147
Prediálisis (%)	9 (90)	1 (10)	0.105
Técnica de diálisis (%)			0.841
- HD	181 (65.6)	95 (34.4)	
- DP	23 (63.9)	13 (36.1)	
CUMS patológico (%)	18 (54.5)	15 (45.5)	0.137
Diabetes pretrasplante (%)	47 (67.1)	23 (32.9)	0.843
Inducción (%)	177 (65.3)	94 (34.7)	0.465
Basiliximab / Timoglobulina	94 ( 53.1) / 83 (46.9)	54 (57.4) / 40 (42.6)	0.495
FRI (%)	65 (59.6)	44 (40.4)	0.077
TIF (horas) (media ± DE)	13.55 ± 5.47	14.15 ± 4.61	0.330
Tutor ureteral (%)	163 (65.5)	86 (34.5)	0.630
Retirada sonda >7 días (%)	73 (67.6)	35 (32.4)	0.697
Días de ingreso (%)	11.84 ± 8.82	13.26 ± 12.82	0.246
Complicac. Urológicas en ingreso (%)	13 (59.1)	9 (40.9)	0.544
ITU en ingreso (%)	28 (57.1)	21 (42.9)	0.148
ITU previa (%)	11 (33.3)	22 (66.7)	< 0.001
Creatinina mes 1 (%)	1.74 ± 0.92	1.79 ± 0.92	0.666
eGFR mes 1 (media ± DE)	51.01 ± 23.37	46.77 ± 23.26	0.124
Nivel alto inmunosupresión mes 1 (%)	86 (69.9)	37 (30.1)	0.135
CMV mes 1	1 (100)	0 (0)	0.253
RA mes 1 (%)	14 (42.4)	19 (57.6)	0.742

#### **IV.6.2 FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON LAS INFECCIONES URINARIAS TRAS UN MES POSTRASPLANTE. ANÁLISIS UNIVARIANTE.**

En la tabla 25 se presenta el análisis univariante para las ITU un mes tras la cirugía del trasplante, mediante modelo de Cox.

Encontramos diferencias estadísticamente significativas para la edad de donante y receptor, sexo femenino e ITU previa tras el alta. No encontramos diferencias entre ambos grupos para el resto de variables.

**Tabla 25. Análisis univariante para las ITU que ocurren 30 días después del trasplante.**

	B	HR	HR.inf.	HR.sup.	p
Edad donante	0.01	1.02	1.00	1.03	0.0192
Donante fallecido	0.47	1.60	0.78	3.28	0.2028
Sexo femenino	0.75	2.13	1.46	3.10	< 0.0001
Edad receptor	0.01	1.02	1.01	1.04	0.0074
Retrasplante	0.19	1.21	0.68	2.15	0.5278
Tiempo en diálisis	0	1.00	1.00	1.01	0.1773
DP vs HD	- 0.06	0.94	0.52	1.67	0.8240
Días de ingreso	0.01	1.01	0.99	1.03	0.3054
CUMS patológico	0.30	1.36	0.79	2.35	0.2649
Diabetes pretrasplante	- 0.01	0.99	0.63	1.57	0.9670
Inducción	0.16	1.18	0.68	2.03	0.5546
FRI	0.23	1.26	0.85	1.86	0.2424
TIF	0.01	1.02	0.98	1.06	0.2652
Tutor ureteral	0.22	1.25	0.78	2.01	0.3579
Retirada sonda > 7 días	- 0.06	0.94	0.63	1.41	0.7759
Complicaciones urológicas en ingreso	0.01	1.02	0.50	2.09	0.9631
ITU en ingreso	0.44	1.56	0.96	2.53	0.0730
ITU previa	1.95	7.08	4.50	11.13	< 0.0001
Crs mes 1	0.04	1.05	0.86	1.28	0.6505
FG EPI mes 1	- 0.01	0.99	0.98	1.00	0.1412
Nivel alto de inmunosupresión mes 1	- 0.18	0.83	0.56	1.24	0.3684
RA mes 1	0.18	1.20	0.47	3.05	0.6931

#### IV.6.3 FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON LAS INFECCIONES URINARIAS TRAS UN MES POSTRASPLANTE. ANÁLISIS MULTIVARIANTE.

En la tabla 26 se presenta el análisis multivariante para las ITU que ocurren después de un mes tras el trasplante.

Observamos que resultan estadísticamente significativos el sexo femenino, edad del receptor y las ITU que ocurren previamente, con una HR de 2.17, 1.02 y 2.71, respectivamente.

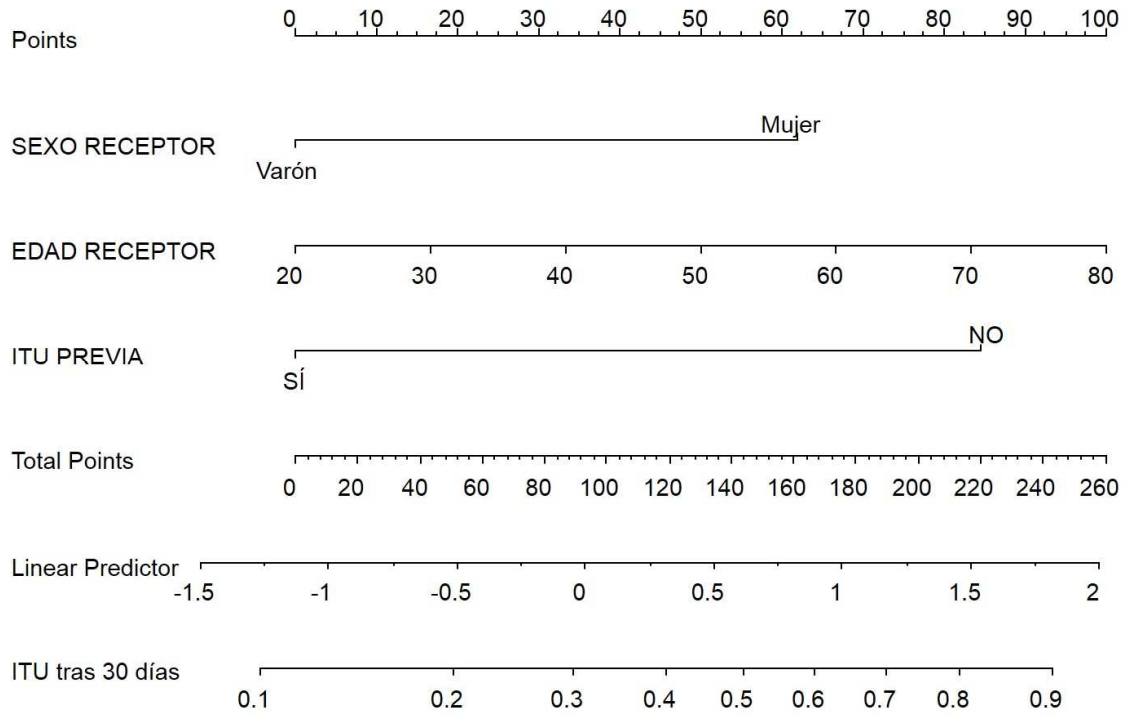
**Tabla 26. Análisis multivariante para las ITU observadas 30 días tras el trasplante.**

	B	HR	HR.inf.	HR.sup.	p
Sexo femenino	0.77	2.17	1.48	3.17	< 0.001
Edad receptor	0.01	1.02	1.00	1.03	< 0.01
Tiempo en diálisis	0.004	1.00	0.99	1.01	0.32
ITU previa	0.99	2.71	1.83	4.02	< 0.001

#### IV.6.4 NOMOGRAMA DE INFECCIONES URINARIAS TRAS UN MES POSTRASPLANTE

En la figura 32 se representa el nomograma y el sistema de puntuación para las ITU que se presentan después de un mes del trasplante. En la figura 33 se muestra la curva ROC, con un AUC de 0.66.

**Figura 32.A. Nomograma de las ITU observadas un mes tras el trasplante**

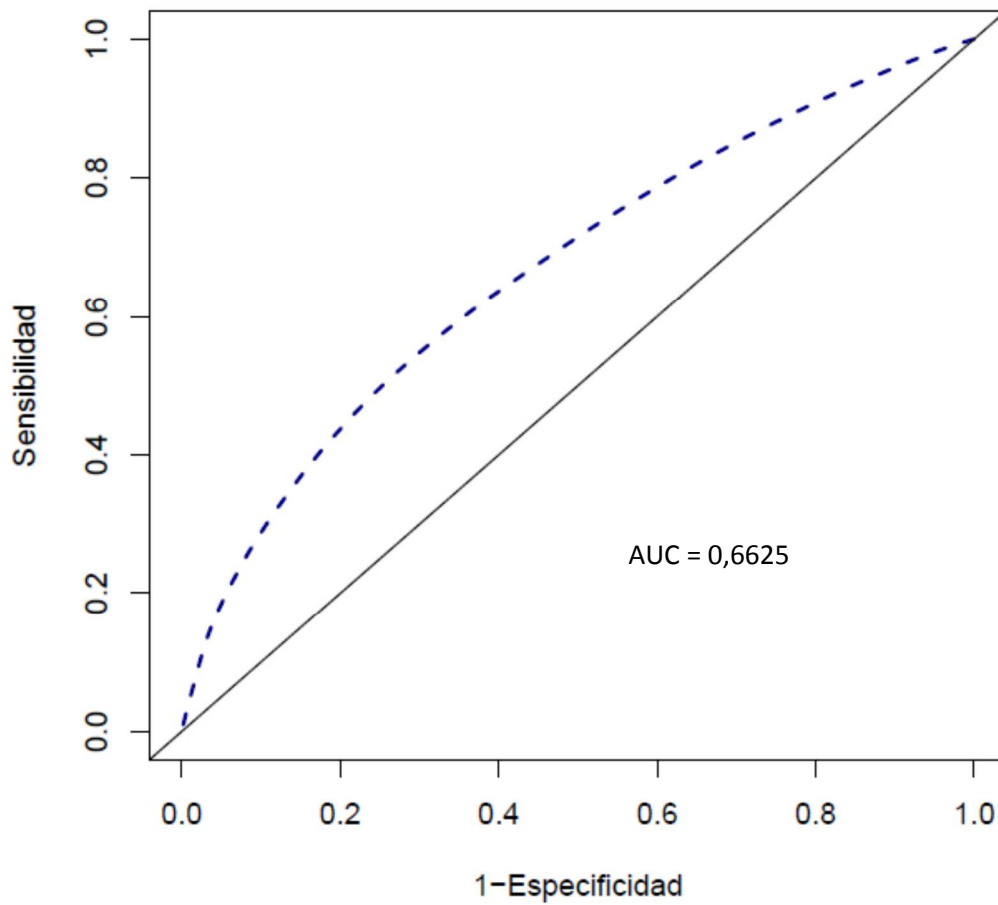


**Figura 32.B. Score para cada factor relacionado con las ITU después de un mes**

	Puntos
<b>Género</b>	
- Masculino	0
- femenino	62
<b>Edad del receptor (años)</b>	
- 20	0
- 30	17
- 40	33
- 50	50
- 60	67
- 70	83
- 80	100
<b>ITU previa</b>	
- no	0
- sí	85

<b>Puntuación total</b>	
- 11	0.10
51	0.20
89	0.30
119	0.40
144	0.50
167	0.60
189	0.70
213	0.80
243	0.90

**Figura 33. Curva ROC para las ITU que ocurren 30 días tras el alta, vs sexo, edad del receptor e ITU previa**





**IV.7 NÚMERO DE INFECCIONES URINARIAS TRAS EL ALTA**

En la tabla 27 se representan el número de episodios de infecciones urinarias en el primer año postrasplante después del alta. El 62.4% de los pacientes no tuvieron ninguna ITU tras el alta.

**Tabla 27. Número de ITU tras el alta**

	n	%	LI	LS
0	201	62.4	57.0	67.5
1	48	12.7	9.5	16.8
2	33	10.2	7.4	14.0
3	15	4.7	2.8	7.5
4	10	3.1	1.7	5.6
5	8	2.5	1.3	4.8
6	5	1.6	0.7	3.6
7	6	1.9	0.9	4.0
8	2	0.6	0.2	2.2
9	1	0.3	0.0	1.7
Total	322	100		

#### IV.7.1 FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON EL NÚMERO DE INFECCIONES URINARIAS TRAS EL ALTA. ANÁLISIS UNIVARIANTE.

En la tabla 28 se presenta el análisis univariante para los factores de riesgo relacionados con el número de ITU tras el alta, mediante correlación de Spearman y Kendall. Encontramos diferencias en el sexo femenino, pero no en el resto de variables.

**Tabla 28. Análisis univariante para los factores asociados al número de ITU tras el alta**

	Media	n	p
Donante vivo / fallecido	0.7 ± 1.5 / 1.1 ± 1.8	33 / 289	0.3379
Sexo (varón / mujer)	0.9 ± 1.8 / 1.3 ± 1.7	213 / 109	0.0003
Primero / retrasplante	1.0 ± 1.8 / 1.2 ± 1.8	289 / 33	0.3697
DP / HD	1.4 ± 2.3 / 1.0 ± 1.7	36 / 276	0.56633
CUMS patológico (no / sí)	1.0 ± 1.8 / 1.2 ± 1.6	289 / 33	0.2362
DM pretrasplante (no / sí)	1.0 ± 1.8 / 1.0 ± 1.9	252 / 70	0.7942
Inducción (no / sí)	0.7 ± 1.2 / 1.1 ± 1.9	51 / 271	0.4276
Basiliximab / Timoglobulina	1.1 ± 1.9 / 1.0 ± 1.9	148 / 123	0.5556
FRI (no / sí)	1.0 ± 1.7 / 1.1 ± 1.9	213 / 108	0.3009
Tutor ureteral (no / sí)	0.9 ± 1.7 / 1.1 ± 1.8	73 / 249	0.3214
Retirada sonda (≤ 7, > 7 días)	1.0 ± 1.8 / 1.0 ± 1.8	214 / 108	0.8971

#### IV.7.2 FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON EL NÚMERO DE INFECCIONES URINARIAS TRAS EL ALTA. ANÁLISIS MULTIVARIANTE.

En la tabla 29 se muestra el análisis multivariante para los factores asociados con el número de ITU tras el alta. Se trata de un modelo Hurdle. Este modelo tiene su origen en econometría. Consta de dos componentes, una parte modela la probabilidad de aparición o no del evento (en este caso ITU), si el suceso se produce la otra parte (hurdle) modela el recuento de sucesos <sup>78</sup>.

**Tabla 29. Análisis multivariante para el número de ITU tras el alta. Modelo Hurdle con diferentes variables en cada parte del modelo (zero hurdle model y count model)**

Zero hurdle model coefficients (binomial with logit link):

	B	Exp (B)	p
Edad receptor	0.0272	1.0275	< 0.01
Sexo femenino	1.0695	2.9139	< 0.001

Este modelo (**binomial with logit link**) equivale a un modelo logístico. Nos indica que para la misma edad, el Odds Ratio de que una mujer tenga alguna ITU postrasplante vs un hombre es de  $\exp(1.0695) = 2.91$ .

En este modelo no estamos teniendo en cuenta el tiempo de observación, y por tanto no tenemos en cuenta que hay pacientes que fallecen, o que pierden el injerto y que si no habían tenido alguna ITU, a partir de ese momento ya no pueden tenerla. En ese sentido es una limitación frente a los modelos de Cox.

## Resultados

Count model coefficients (truncated poisson with log link):

	B	Exp (B)	p
Sexo femenino	- 0.2462	0.7817	0.059
HD vs DP	- 0.3617	0.6965	< 0.05
Inducción con Basiliximab vs no inducción	0.5846	1.7942	< 0.05
Inducción con Timoglobulina vs no inducción	0.6641	1.9427	< 0.05

	B	Exp (B)	p
Sexo femenino	- 0.2357	0.7900	0.068
HD vs DP	- 0.3463	0.7073	< 0.05
Inducción vs no inducción	0.6180	1.8552	< 0.05

En esta tabla se representa un **modelo de Poisson** que estima la media del número de ITU (del logaritmo) en los pacientes que al menos tienen una ITU postrasplante en función del sexo, HD vs DP, inducción versus no inducción, inducción con Baxilisimab vs No inducción e inducción con Timoglobulina vs No inducción.

Si exponenciamos el coeficiente de tipo de diálisis:  $\exp(-0.3617) = 0.6965$ , nos indica que en promedio según el modelo, a igualdad de los otros factores, el número de ITU postrasplante en los que tienen alguna infección, en HD frente a DP, es del orden de 0.7 veces menor. A la inversa, en DP aumenta  $1/0.6965 = 1.44$  veces el número de ITU frente a HD.

De la misma manera, y según este modelo, podemos decir que el número de ITU postrasplante en los que tienen alguna infección, es 1.79 veces mayor en pacientes que reciben inducción con Basiliximab frente a los que no reciben inducción, y 1.94 veces mayor en pacientes que reciben inducción con Timoglobulina frente a los que no reciben inducción.

## Resultados

Las receptoras de sexo femenino, según se deriva de este modelo, presentarán menor número de ITU que los varones ( $b = -0.2462$ ). Expresado de otra manera, los varones que presenten ITU tendrán mayor número de ITU que las mujeres, en los varones se aumenta 1.28 ( $1/0.78$ ) veces el número de ITU frente a las mujeres.



## V. DISCUSIÓN

*“Ciencia es todo aquello sobre lo cual siempre cabe discusión”*

José Ortega y Gasset (1883-1955). Escritor español.

*“Lo importante es no dejar de hacerse preguntas”*

Albert Einstein (1879-1955). Físico alemán.

*“Las cosas sencillas, vistas de la forma correcta y con una buena interpretación, pueden ofrecer una nueva perspectiva de la realidad. Todo lo que precisamos es una imagen”*

John D. Barrow. Matemático, físico y cosmólogo. 1952.

Imágenes del Cosmos, p. 369





## Discusión

El trasplante renal es el tratamiento de elección para los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal, ya que aumenta la calidad de vida y la supervivencia si lo comparamos con la estancia en diálisis. Las infecciones suponen una causa importante de morbimortalidad en los pacientes trasplantados renales <sup>1</sup>.

Las infecciones urinarias son las infecciones más frecuentes en los trasplantados renales. Por lo tanto, una prevención adecuada de estas infecciones debería ser uno de los objetivos de la práctica clínica diaria, evitando así las complicaciones derivadas de las mismas y el número de hospitalizaciones postrasplante.

En este trabajo estudiamos la incidencia de las infecciones urinarias que ocurren en el primer año postrasplante y los factores de riesgo relacionados. Además, dividimos las infecciones urinarias en varios grupos de estudio para analizarlas cronológicamente con más detalle (ITU en el primer año, durante el ingreso, tras el alta y un mes después del alta) y presentamos un nomograma para cada una de ellas con el fin de utilizarlo como herramienta clínica de trabajo e incorporarlo a la práctica clínica diaria para la predicción de esta comorbilidad. Por otra parte, analizamos los factores asociados a presentar más de un episodio de infección urinaria.

En la literatura existen nomogramas sobre otras patologías importantes, tales como el fallo renal agudo tras la cateterización coronaria percutánea <sup>79</sup>, las litiasis ureterales <sup>80</sup> o las neoplasias <sup>81</sup>. También podemos encontrar varios artículos que hablan sobre nomogramas para predecir las infecciones urinarias en mujeres <sup>82,83</sup>, o el RVU en niños <sup>84,85</sup>. En la población trasplantada renal hay publicados nomogramas sobre la incidencia de eventos cardiovasculares tras el trasplante <sup>86</sup>, la función retrasada del injerto <sup>87</sup>, la

función del injerto o la supervivencia del donante de vivo <sup>88</sup>. Sin embargo, no hay publicados nomogramas que estudien las infecciones urinarias en los pacientes trasplantados renales, a pesar de la elevada frecuencia de estas infecciones en este grupo de pacientes. Estos nomogramas, sin duda, pueden contribuir a diseñar estrategias profilácticas dirigidas a disminuir la incidencia de estas complicaciones.

A continuación señalaremos los resultados más importantes del trabajo que presentamos y haremos referencia a los datos publicados en la literatura (tabla 30).

### **V.1 EPIDEMIOLOGÍA**

La ITU es la complicación más frecuente después del trasplante renal. En nuestro trabajo, la incidencia de ITU en el primer año postrasplante fue de 46.27%. La frecuencia de ITU durante el ingreso del trasplante supone un 15.21%, tras el alta un 37.57%, y un mes tras la cirugía es de 33.85%.

La frecuencia reportada de ITU postrasplante es muy variable en la literatura, oscilando entre el 10 y el 98%, y varía en función de diversos factores entre los que destacan el diseño del estudio, los brotes de infección en cada centro, la falta de uniformidad en las definiciones, los criterios diagnósticos y las diferentes estrategias en el tratamiento antibiótico <sup>10, 19</sup>.

De los artículos publicados, podemos destacar aquellos con el mismo periodo de seguimiento que nuestro estudio, es decir, el primer año postrasplante. Martínez-Marcos

## Discusión

et al señala que el 63% de 50 pacientes trasplantados seguidos durante el primer año postrasplante desarrollan alguna ITU <sup>1, 22</sup>. Parasuraman et al, en una revisión publicada en 2013, hacen referencia a un estudio multicéntrico y prospectivo en el que se informa de un 26% de incidencia de ITU durante el primer año postrasplante en pacientes que reciben un régimen estándar de inmunosupresión con tacrolimus, MMF y esteroides <sup>23, 24, 89</sup>. Golebiewska et al <sup>90</sup>, en un artículo publicado en 2014, muestra un 53% de incidencia de ITU en el primer año tras la cirugía.

Las ITU representan un 47.8% de todas las complicaciones infecciosas en nuestro grupo de trabajo, incluyendo infecciones por CMV y BK. Esta cifra es similar a la que encontramos en algunas revisiones, por ejemplo la de Saemann et al en 2008 <sup>1</sup>, que informa de una frecuencia de 40-50% de infecciones urinarias en relación al conjunto de complicaciones infecciosas, pero no se centra únicamente en el primer año postrasplante.

La mayoría de las infecciones urinarias postrasplante ocurren en el primer año tras la cirugía, que es el periodo de seguimiento en el que se basa nuestro trabajo. Dentro del primer año, y según los trabajos publicados, la mayor parte ocurren en los primeros tres meses <sup>1</sup>. Este dato coincide con los resultados de nuestro trabajo, en el que la probabilidad de presentar al menos un episodio de ITU es del 35.1% a los 90 días.

En nuestro grupo de estudio, y si tenemos en cuenta el total de ITU observadas (385 episodios), el 42.34% aparecen en los primeros tres meses, el 25.19% en el periodo entre el tercer y el sexto mes, y el 32.47% por encima de los seis meses postrasplante. Este porcentaje cercano al 35% de ITU tras seis meses de la cirugía, quizá pueda

deberse a la tasa de ITU recidivantes y recurrentes, que suman un total de 24.52%. Bodro et al <sup>15</sup> en su trabajo publicado recientemente, hace referencia a una frecuencia del 6.5% al 56% de bacterias multirresistentes e infecciones recurrentes. Otros trabajos informan de una prevalencia de ITU recurrente de entre el 2.9% y el 27% en la población trasplantada renal <sup>23, 25, 26</sup>.

Como ya sabemos, en los últimos años ha aumentado la resistencia al tratamiento antibiótico, convirtiéndose en un importante problema de salud pública a nivel mundial. Varios estudios han informado ya del incremento en la incidencia de infecciones por microorganismos multirresistentes tanto en inmunocompetentes como en inmunodeprimidos <sup>12, 15</sup>. Es posible que debido a este problema de resistencia antibiótica, en nuestro trabajo se mantenga una elevada frecuencia de infecciones urinarias a lo largo del primer año postrasplante, aunque aún siga siendo mayor en los primeros tres meses tras la cirugía. Futuros estudios son necesarios para aclarar este importante aspecto.

## V.2 UROPATÓGENOS

En nuestro estudio, el uropatógeno más frecuente fue *Escherichia coli* en cada uno de los meses de seguimiento (42.08% a lo largo del primer año). Este dato coincide con lo publicado en la literatura en diversos trabajos (Säemannet al <sup>1</sup>, Valera et al <sup>12</sup>, Parasurman et al <sup>24</sup>, Gołębowska et al <sup>90</sup>, Maraha et al <sup>91</sup>, Silva et al <sup>92</sup>).

## Discusión

En los primeros tres meses postrasplante, las bacterias más frecuentes, además de *E. coli*, fueron *Enterococcus faecalis* (14.11%), *Pseudomona aeruginosa* (10.43%) y *Klebsiella pneumoniae BLEE* (8.59%). En el periodo entre el tercer y el sexto mes, el segundo uropatógeno más observado fue *Klebsiella pneumoniae BLEE* (13.4%), seguido por *Enterococcus faecalis* (6.19%). Tras los seis primeros meses, las bacterias más habituales por detrás de *E. coli* fueron *Klebsiella pneumoniae BLEE* (23.2%) y *Enterococcus faecalis* (8%). La frecuencia total de *Enterococcus faecalis* y *faecium* en nuestra población fue de 11.69%. Tal y como se describe en la literatura, como en las publicaciones de Alangaden et al <sup>14</sup> en 2006 o de Riceet al <sup>93</sup> en 2009, *Enterococcus* se está destacando como un importante agente causal de ITU postrasplante, coincidiendo así con los datos observados en nuestro trabajo. Una posible explicación para el creciente número de ITU por *Enterococcus* podría ser el uso rutinario de Cefotaxima de forma profiláctica antes de la intervención quirúrgica, que si bien actúa sobre los gram negativos no es activa frente a *Enterococcus* <sup>90</sup>.

De forma similar a otros estudios, *Cándida* spp no fue el uropatógeno más frecuente, con una frecuencia de 1.3%. Chuang et al <sup>29</sup> informa de una frecuencia de infecciones fúngicas del 5% y Alangaden et al <sup>14</sup> del 6.2%. Algunos autores, como Schmaldienst et al <sup>94</sup> o Muñoz et al <sup>39</sup>, refieren que la candidiuria puede ser en ocasiones la única manifestación de enfermedad invasiva, lo cual implica una elevada morbimortalidad, por lo que se recomienda su tratamiento. Sin embargo, Safdar et al <sup>95</sup> publica en 2005 un estudio con 1738 pacientes trasplantados renales, con un 11% de ITU por *Cándida*, y sin diferencias en los resultados entre los casos de candidurias asintomáticas tratadas y aquellas que no recibieron tratamiento. En este trabajo tratamos todos los casos de candiduria independientemente de que presentaran o no síntomas, por lo que no

podemos analizar los resultados que hubiéramos obtenido si hubiéramos decidido no tratarlas.

El 20% de todas las ITU de nuestro estudio precisaron ingreso hospitalario, una cifra ligeramente más alta a la de Valera et al <sup>12</sup> y que se corresponde con un 14%. La indicación de ingreso dependía de los signos de sepsis de cada paciente y de la necesidad de administración de tratamiento antibiótico intravenoso, en base a la alta resistencia a antibióticos de determinados uropatógenos, como la *Klebsiella BLEE* presente en el 14.55% de nuestros pacientes y que se trata del segundo agente causal más frecuente en nuestra población trasplantada.

### V.3 GÉNERO FEMENINO

Muchos autores confirman que el género femenino se presenta como un importante factor de riesgo para las ITU, debido a la uretra más corta y la proximidad a la vagina y al ano (Säemannet al <sup>1</sup>, Gołębiewska et al <sup>17</sup>, Song et al <sup>25</sup>, Dupont et al <sup>26</sup>, Chuang et al <sup>29</sup>, Khosroshahiet al <sup>31</sup>, Giral et al <sup>53</sup>, Memikoğluet al <sup>96</sup>). Este dato se mantiene en nuestro trabajo, mostrándose como estadísticamente significativo en todos los casos salvo en las ITU ocurridas durante el ingreso.

En efecto, las receptoras de sexo femenino de nuestro estudio presentaron mayor frecuencia de ITU a lo largo del primer año postrasplante, después del ingreso y 30 días tras la cirugía. Sin embargo, no encontramos diferencias entre receptores de sexo

## Discusión

femenino y masculino en las ITU ocurridas durante el ingreso. Este resultado probablemente pueda explicarse porque durante los días de ingreso, los pacientes portan sondaje vesical independientemente del género, y la mayor o menor permanencia de la sonda vesical depende de la presencia de diabetes pretrasplante y de la cirugía, por lo que la longitud de la uretra no se comportaría como un factor de riesgo.

Sin embargo, cuando estudiamos el número de ITU a lo largo del primer año, el sexo femenino no resulta un factor determinante. En este caso los hombres presentan mayor número de ITU, y aunque no llega a alcanzar significación estadística sí que podría tener relevancia clínica. Este hallazgo quizá pueda explicarse por el perfil de resistencia a antibióticos en nuestro centro de trabajo, con mayor porcentaje de *Klebsiella BLEE* y *E. coli BLEE* en varones. Un 12.1% de los pacientes de nuestro estudio (39 pacientes) presentaron uropatógenos productores de betalactamasa de espectro ampliado, el 6.8% fueron varones (22) y el 5.3% mujeres (17). De los pacientes que presentaron tres o más ITU por *Klebsiella BLEE* o *E. coli BLEE*, el 3.4% eran varones y tan sólo el 0.6% mujeres.

#### V.4 EDAD DE DONANTE Y RECEPTOR

Clásicamente, la edad avanzada del receptor se ha reconocido como un factor de riesgo para la aparición de ITU en el periodo postrasplante renal, como se describe en la revisión de Saemann et al de 2008 <sup>1</sup>, en el artículo publicado por Chuang et al en 2005 <sup>29</sup> o por Bodro et al en 2015 <sup>15</sup>. Este riesgo incrementado quizá se deba a la peor movilidad de los pacientes, peor higiene, alta tasa de ITU secundaria a retención urinaria por prostatismo o atrofia vesical y deterioro del sistema inmune. En nuestro trabajo, y tal como se refleja en la literatura, la edad del receptor resulta significativa como factor asociado para todos los grupos estudiados, salvo para las ITU que ocurren durante el ingreso. En este caso, es la edad del donante la que se presenta como factor predisponente.

En algunos de los estudios publicados, como el de Giral et al <sup>53</sup>, Cepeda et al <sup>97</sup>, o Camargo et al <sup>98</sup> se analiza la edad del donante como factor de riesgo para ITU, pero en ninguno de estos trabajos resulta significativa. Por otra parte, es de destacar que tampoco se centran en las ITU que ocurren durante el ingreso.

Es bien conocido que la edad avanzada del donante es un factor de riesgo para la aparición de necrosis tubular aguda postrasplante <sup>99, 100</sup>. Se trata de una lesión por isquemia-reperfusión, en la que la restitución de flujo al injerto ocasiona una liberación de radicales libres de oxígeno que produce lesión celular. En este contexto, se produce disminución del filtrado glomerular, obstrucción celular por cilindros tubulares, aumento de la presión intersticial y de las resistencias vasculares corticales <sup>5</sup>. Por tanto, nosotros especulamos que a mayor edad del donante encontraremos mayor frecuencia



de necrosis tubular aguda, y por lo tanto el número de días de ingreso también se verá incrementado, pudiéndose explicar así la mayor frecuencia de ITU durante el periodo de ingreso en aquellos pacientes que reciben un injerto renal de donantes de edad avanzada.

### V.5 TIEMPO EN DIÁLISIS

El mayor tiempo en diálisis antes de recibir un injerto renal, ya sea hemodiálisis o diálisis peritoneal, se ha asociado en algunos trabajos como factor protector para las infecciones urinarias postrasplante. Alangadenet al <sup>14</sup> en 2006, o Mitra et al <sup>20</sup> en 2011 plantean una asociación negativa entre el tiempo en diálisis y las infecciones urinarias, y especulan que una disminución en la función renal de los riñones nativos durante la estancia en diálisis, disminuye el riesgo de infecciones latentes procedentes de los riñones propios.

Sin embargo, en otras revisiones como la de Saemann et al <sup>1</sup>, se considera el tiempo en diálisis como factor de riesgo para la aparición de ITU postrasplante, coincidiendo con los resultados de nuestro trabajo, en el cual resulta significativo la estancia en diálisis como factor de riesgo para las ITU en el primer año postrasplante y las ocurridas durante el ingreso. Durante el periodo en el que el paciente recibe terapia renal sustitutiva, la producción de orina disminuye y la vejiga se atrofia, por lo cual la capacidad vesical se ve reducida. Después del trasplante renal, la diuresis aumenta y la función vesical se recupera paulatinamente. Pero hay algunos problemas que pueden

hacerse evidentes tras años de inactividad vesical, tales como diuresis intermitente o incompleta, urgencia miccional, incontinencia, nicturia o retención urinaria, factores que pueden favorecer la aparición de ITU postrasplante <sup>101</sup>.

### V.6 SONDAJE VESICAL

Es bien conocido que el sondaje vesical prolongado favorece la aparición de ITU. Ya Stamm et al <sup>33</sup> en 1991 publica que el riesgo de bacteriuria se incrementa en un 5% por cada día de permanencia de la sonda vesical. Sin embargo, este aspecto no ha sido bien estudiado en pacientes trasplantados renales, tal y como señala Saemann et al <sup>1</sup> en su revisión publicada en 2008.

En nuestro trabajo, la retirada de la sonda vesical por encima de siete días se comporta como un factor predisponente para la aparición de ITU durante el ingreso. Rabkin et al <sup>102</sup> en 1998 publica que la retirada temprana del sondaje vesical podría conducir a disminución en la frecuencia de UTU, coincidiendo así con los resultados de nuestro trabajo. Así mismo, en un artículo publicado por Cepeda et al <sup>97</sup> en 2005, también se contempla la retirada tardía de la sonda vesical como factor de riesgo para las infecciones urinarias.

## V.7 INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO PREVIA

La presencia de algún episodio de ITU está considerada como factor asociado al desarrollo de posteriores episodios en algunos trabajos, como el de Golebiewska et al <sup>17</sup> o Bodro et al <sup>15</sup>. En nuestro estudio, y coincidiendo con los resultados antes citados, la ITU previa se presenta como un factor de riesgo para posteriores episodios después de 30 días de la cirugía. Este hecho podría deberse a la colonización bacteriana, o bien a la resistencia antibiótica que, como sabemos, está aumentando en los últimos años. También podría reflejar alguna anomalía anatómica o funcional de la vía urinaria que precisara la realización de CUMS para su diagnóstico u otras pruebas de imagen <sup>103</sup>.

## V.8 TÉCNICA DE DIÁLISIS

En nuestro trabajo, la DP se comporta como un factor de riesgo para presentar mayor número de ITU.

Tan sólo hemos encontrado un trabajo en el que se hace referencia a la técnica de diálisis <sup>90</sup>, pero sin resultados significativos en el análisis multivariante, aunque en el univariante informan de una OR de 0.58 ( $p = 0.09$ ) para los pacientes que reciben hemodiálisis, y una OR de 1.19 ( $p = 0.6$ ) para los que reciben diálisis peritoneal.

La razón por la cual la DP se muestra como un factor predisponente para presentar un número mayor de ITU es desconocida, y no podemos dar una razón objetiva. Puede que

los pacientes en DP, al conservar diuresis residual, presenten mayor número de ITU antes de recibir el injerto renal, y esto conlleva a colonización bacteriana o resistencia antibiótica más fácilmente que los pacientes en hemodiálisis.

### **V.9 TERAPIA DE INDUCCIÓN CON ANTICUERPOS**

En nuestro grupo de trabajo la mayor parte de los pacientes recibieron terapia de inducción (84.2%). De éstos, el 46% recibió inducción con anticuerpos monoclonales anti IL2 (Basiliximab) y 38.2% con anticuerpos antilinfocitarios (Timoglobulina). No encontramos diferencias entre los grupos de trabajo analizados, salvo cuando nos centramos en el número de infecciones. La inducción no se presenta como un factor de riesgo para la aparición de ITU en el primer año postrasplante, durante el ingreso o tras el alta. Sin embargo, para el número de ITU en cada paciente, la inducción, ya sea con Basiliximab o Timoglobulina, se comporta como factor de riesgo para presentar un número mayor de episodios, siendo la inducción con anticuerpos policlonales más predisponente que con los monoclonales.

Es de esperar que un tratamiento inmunosupresor potente incremente el riesgo de infecciones, como se describe en los trabajos de Saemann et al <sup>1</sup>, Karuthu et al <sup>4</sup> o Parasuramant et al <sup>23</sup>.

Brennan et al <sup>37</sup> en su estudio publicado en 2006 compara un grupo de pacientes tratados con Timoglobulina con otro tratado con Basiliximab, e informa de una mayor

## Discusión

frecuencia de infecciones urinarias en el grupo tratado con globulinas antilinfocitarias policlonales.

Por otra parte, Golebiewska et al.<sup>90</sup> en 2014 estudia las infecciones urinarias que ocurren en el primer año postrasplante en un grupo de 209 pacientes, de los cuales reciben tratamiento con inducción el 17.6% de los trasplantados. En el análisis univariante resultan significativos la terapia con inducción y el tratamiento con Timoglobulina, sin embargo esta significación estadística se pierde en el multivariante. Los autores recuerdan dos ensayos que muestran un aumento de procesos infecciosos en pacientes que reciben inducción, pero sólo infecciones por VHS y CMV<sup>104, 105</sup>.

En nuestro grupo de trabajo, la mayor parte de los pacientes reciben tratamiento con inducción, lo cual puede explicar que no encontremos diferencias para las ITU en el primer año postrasplante, durante el ingreso o al alta. Sin embargo, sí que se comporta como un factor de riesgo para el número de ITU ya que predispone a un estado de mayor inmunosupresión.

Por el contrario, Memikoglu et al.<sup>96</sup>, Giralet et al.<sup>53</sup> y Kamath et al.<sup>55</sup> también estudian la inducción con anticuerpos como factor asociado con la aparición de ITU postrasplante, pero no encuentran diferencias significativas.

## V.10 TUTOR URETERAL

Las complicaciones urológicas más importantes se originan generalmente en la anastomosis vesicoureteral. Aparecen de forma temprana en los primeros tres meses postrasplante <sup>106</sup>, contribuyen a disminuir la supervivencia del injerto <sup>107</sup> y en algunos casos pueden influir en la morbimortalidad del paciente <sup>108, 109</sup>.

Es habitual la colocación de un tutor ureteral en la cirugía del trasplante renal para evitar la pérdida de la sutura vesicoureteral, disminuyendo así los episodios de fístulas urinarias y obstrucciones de la vía urinaria. La complicación más importante de estos catéteres ureterales son el incremento en el número y severidad de las ITU. Otras menos frecuentes son la hematuria y migración del catéter <sup>34</sup>.

El tutor ureteral se ha considerado clásicamente como un factor de riesgo para la aparición de ITU postrasplante <sup>23, 35</sup>. Wilson et al <sup>34</sup> en 2010 publica una revisión de siete estudios con 1154 pacientes, concluye que la colocación de catéter doble jota se asocia con un incremento de 1.44 del riesgo relativo, pero no encuentran diferencias en aquellos pacientes que reciben profilaxis con TMP-SMX 480 mg/día de tres a seis meses. Tavakoli et al en 2007 informa de un incremento en el riesgo de ITU en pacientes trasplantados renales a los cuales se les retiró el catéter ureteral después de un mes de la cirugía <sup>110</sup>. Por otra parte, Osman et al también concluye que los trasplantados renales con tutor ureteral presentan con más frecuencia ITU, pero en su grupo de pacientes ninguno recibió tratamiento antibiótico <sup>111</sup>.

## Discusión

En los trabajos de Golebiewska et al <sup>90</sup>, Bodroet al <sup>15</sup>, Alangaden et al <sup>14</sup> y Cepeda et al <sup>97</sup> tampoco se confirma el catéter doble jota como factor de riesgo para el desarrollo de ITU postraplante, y en todos se administró TMP-SMX como profilaxis.

En más del 75% de nuestra cohorte de pacientes (en concreto el 77.3%) se implantó un catéter ureteral. No hubo diferencias entre los grupos estudiados en este trabajo, y no se presentó como factor de riesgo para la aparición de ITU en ninguno de los grupos analizados. Estos datos coinciden con los resultados de los artículos antes comentados. Todos los pacientes de nuestro estudio recibieron TMP-SMX durante 6 meses, salvo en casos de leucopenia en los que el tiempo de administración pudo ser más reducido. El catéter doble jota fue retirado al mes del trasplante, y recibieron además profilaxis con Ciprofloxacino desde dos días antes de la retirada hasta completar cinco días.

### V.11 RECHAZO AGUDO

En nuestro trabajo la frecuencia de rechazo agudo (RA) fue del 15.2% a lo largo del primer año postrasplante (n = 49). De éstos, el 10.2% (n = 33) presentaron rechazo en el primer mes. El rechazo agudo no resultó un factor significativo en ninguno de los grupos estudiados.

La asociación entre infección urinaria y RA es controvertida <sup>1,6</sup>. Algunos autores opinan que la presencia de RA supone un factor de riesgo para las ITU, entre otros motivos porque el tratamiento del mismo supone un estado de inmunosupresión <sup>5</sup>. Otros autores

## Discusión

como Audard et al <sup>112</sup> sugieren que es la ITU la que puede originar aparición de rechazo.

Hay varios trabajos en los que el RA no se presenta como factor de riesgo para ITU postrasplante. Takai et al <sup>21</sup> en 1998 estudia 363 pacientes a los que sigue durante un año, e informa que no hay diferencias en la aparición de RA en pacientes con y sin infecciones urinarias. Giral et al <sup>53</sup> publica en 2002 un trabajo muy amplio de 1387 pacientes, con un periodo de seguimiento de 12 meses, y tampoco asocia los episodios de RA como factor de riesgo de las infecciones urinarias, con una frecuencia de RA de un 28.4% y de ITU de un 30%. Esto sugiere que quizá el RA no es un factor de riesgo tan importante como previamente se pensaba. En otros trabajos como los de Golebiewska et al <sup>90</sup> o Bodro et al <sup>15</sup> tampoco consideran el RA como factor determinante para las ITU después del trasplante renal. Los periodos de seguimiento fueron de 12 meses y 542 días respectivamente.

Kamath et al en 2007 <sup>55</sup> estudia a 1022 pacientes trasplantados renales a los que sigue durante el primer año postrasplante. En el análisis multivariante, uno de los factores que se asocian con el desarrollo de ITU fue la presencia de RA, con una frecuencia de 40.2%. El 41% de los pacientes presentaron un episodio de RA antes de la infección urinaria, y el 27.7% de los pacientes la presentaron después. Estos hallazgos explican la influencia bidireccional entre estos factores. La terapia anti-rechazo administrada en los episodios de RA deteriora la respuesta inflamatoria y predispone al desarrollo de infecciones. Por otra parte, las citoquinas se activan en respuesta a la infección bacteriana, y estas citoquinas están implicadas en la patogénesis del RA probablemente por sus efectos sobre los antígenos de histocompatibilidad del injerto <sup>113</sup>.



## Discusión

En el trabajo de Kamath hubo una incidencia de al menos un episodio de ITU de 16.5%, y la mayor parte de ellas (el 68%) en los primeros tres meses postrasplante. La mayoría de los pacientes recibieron inmunosupresión inicial con prednisona, ciclosporina y azatioprina. El número de pacientes de este estudio es muy superior a nuestro trabajo, así como la frecuencia de RA, y la inmunosupresión inicial es diferente. Además, no aclara en qué momento de la evolución ocurren los episodios de RA, antes o después de los tres meses que es el momento de mayor incidencia de ITU. Estos aspectos podrían explicar las diferencias con los resultados de nuestro trabajo.

### **V.12 INFECCIÓN POR CMV**

La infección por CMV se ha considerado un factor de riesgo para las ITU postrasplante <sup>5</sup>, ya que incrementa el grado de inmunosupresión predisponiendo así a otras infecciones.

En nuestro trabajo la frecuencia de infección por CMV fue del 22%, y tan sólo un 0.3% ocurrió durante el primer mes. La infección por CMV no resultó un factor determinante para las ITU postrasplante en ninguno de los grupos analizados.

En algunos trabajos se plantea la infección por CMV como factor asociado con las ITU postrasplante. Golebiewska et al <sup>90</sup> en 2014 estudia 209 pacientes durante un año, con un 38% de ITU en el primer mes postrasplante y una frecuencia de CMV del 22%. Informa de la infección por CMV como factor de riesgo para las ITU en el primer año

postrasplante. Sin embargo, no aclara en qué momento de la evolución se recogen las infecciones por CMV. Por otra parte, realizaban terapia anticipada en receptores seropositivos, y profilaxis universal en pacientes seronegativos con donantes positivos o en aquellos que hubieran recibido timoglobulina. En la publicación de Kamath et al <sup>55</sup> de 2004 también se informa el CMV como factor asociado con las ITU postrasplante. En este caso la frecuencia de CMV fue de un 13%, y no se administró profilaxis universal por tratarse de un área endémica para CMV. El mismo resultado ocurre en el trabajo de Cepeda et al <sup>97</sup>, con una frecuencia de un 8.8%. Tampoco se administró profilaxis universal ni aclara el momento de la evolución en el que se producen las infecciones por CMV.

Para otros autores, como Bodro et al <sup>15</sup> o Giral et al <sup>53</sup>, la infección por CMV no ha resultado un factor determinante para las ITU postrasplante. En el trabajo de Bodro se administra profilaxis a los receptores seronegativos con donantes positivos, y se realiza terapia anticipada en receptores seropositivos. Giral tampoco utiliza profilaxis universal.

En nuestro centro de trabajo realizamos profilaxis universal a todos los pacientes, salvo en los casos de receptor y donante seronegativos. Puede que por esta razón el porcentaje de infección por CMV sea más baja en los primeros meses postrasplante, y por tanto no podamos plantearla como factor de riesgo para las ITU postrasplante.

### V.13 INJERTOS PROCEDENTES DE DONANTES FALLECIDOS

El trasplante renal procedente de donante fallecido, según algunos autores, incrementa la incidencia de ITU postrasplante. Por lo tanto, el trasplante de donante vivo debería conducir a disminuir la tasa de infecciones tras la cirugía, probablemente debido a los cortos periodos de isquemia fría, el daño por isquemia-reperfusión menos severo y la baja tasa de función retrasada del injerto <sup>1</sup>.

Entre los autores que defienden el donante de cadáver como factor asociado con las ITU podemos destacar a Chuanget al <sup>29</sup> o Dantaset al <sup>30</sup>. La frecuencia de injertos procedentes de donantes vivos en estos trabajos fue del 80% (395 de 500 donantes) y 32.5% (53 de 263 donantes), respectivamente.

Sin embargo, en otras publicaciones no se presenta el donante cadáver como factor predisponente para las ITU postrasplante. Entre ellas podemos destacar los artículos de Cepeda et al <sup>97</sup>, Giral et al <sup>53</sup>, Alangaden et al <sup>14</sup> y Bodro et al <sup>15</sup>, con una frecuencia de donantes vivos de 29.2%, 4.1%, 26% y 25.8%.

En nuestra población observamos un 10.2% de injertos procedentes de donantes vivos. En ninguno de los grupos estudiados en este trabajo el donante fallecido se ha presentado como factor de riesgo significativo para el desarrollo de ITU postrasplante. Puede que la baja frecuencia de donantes vivos en nuestra población, comparado con los trabajos de Chuang <sup>29</sup> o Dantas <sup>30</sup> antes mencionados, explique que el injerto procedente de donante cadáver no haya resultado significativo como factor de riesgo para las ITU en estos pacientes.

## V.14 DIABETES MELLITUS

Los pacientes diabéticos, especialmente las mujeres, presentan una alta incidencia de ITU en la población general <sup>29</sup>, y se ha considerado como un factor asociado con las ITU postrasplante principalmente para las infecciones fúngicas<sup>1, 23, 32</sup>. Sin embargo, los resultados que encontramos en la literatura son contradictorios.

En algunos trabajos, como el de Cepeda et al <sup>97</sup>, en el que estudian las ITU en los primeros tres meses tras recibir el injerto renal, la DM se presenta como un factor de riesgo para las infecciones urinarias postrasplante, que en este caso ocurren con una frecuencia del 24.3%, menor a la de nuestra población a estudio.

Sin embargo, otros autores defienden resultados diferentes. En el trabajo publicado por Chuanget al <sup>29</sup>, con un 25.6 % de pacientes diabéticos y un 5% de infecciones fúngicas, no se considera la DM como factor de riesgo. Tampoco en el estudio de Rabkin et al <sup>102</sup> en el que encontramos un 18% de pacientes diabéticos, aunque en este caso no se recogen las infecciones por *Cándida*. Estos autores sugieren que la razón por la que la DM no actúa como factor asociado a las ITU, quizá se deba a la alta incidencia de infecciones urinarias en la población a estudio, de casi el 50% en ambos grupos.

Estos datos coinciden con nuestros resultados. En nuestra población de estudio el 21.7% de los pacientes son diabéticos, la frecuencia de ITU en el primer año de casi de un 50% (46.27%) y la de infecciones fúngicas de sólo un 1.3%. La DM tampoco se observa como factor de riesgo en ninguno de los grupos analizados, quizá por la alta frecuencia de infecciones urinarias tal y como se comenta anteriormente. Sin embargo, para las

ITU que ocurren durante el ingreso, la presencia de DM pretrasplante sí que presenta relevancia clínica aunque no llegue a alcanzar significación estadística. Quizá para las ITU tempranas, y recordando a los resultados de Cepeda et al <sup>97</sup>, la DM podría actuar como factor predisponente, puede que por el mal control glucémico que ocurre en los primeros meses postrasplante debido a la medicación inmunosupresora, hospitalizaciones y procesos infecciosos.

## V.15 RETRASPLANTE

El retrasplante se ha considerado como un factor de riesgo para las ITU postrasplante por parte de algunos autores. En el trabajo de Alangaden et al <sup>14</sup>, con un 17% de pacientes con un segundo o tercer injerto renal, se plantea el retrasplante como un factor asociado debido a las alteraciones anatómicas de la vejiga por las repetidas cirugías y por la importante inmunosupresión. También en el de Cepeda et al <sup>97</sup>, en el que el porcentaje de retrasplantes es de un 12%.

En nuestra población tan sólo el 10.2% de los casos se corresponden con retrasplantes, y no se resulta como factor de riesgo significativo para las ITU en ninguno de los grupos estudiados. Estos resultados coinciden con otros trabajos con baja frecuencia de pacientes con más de un injerto renal, como el de Kamath et al <sup>55</sup> con sólo un 2.9% de retrasplantes, o el de Giral et al <sup>53</sup> con una frecuencia de retrasplantes menor al 10%.

## V.16 COMPLICACIONES UROLÓGICAS

Puesto que la mayor parte de las ITU ocurrieron en los primeros tres meses tras la cirugía, consideramos las complicaciones urológicas durante el ingreso como variable a analizar para la aparición de ITU postrasplante. Se presentaron 22 de estas complicaciones durante el ingreso, y este aspecto no resultó un factor de riesgo significativo en ninguno de los grupos analizados.

Cepeda et al <sup>97</sup> y Witzke et al <sup>114</sup> presentan las complicaciones urológicas como factores de riesgo independientes en su grupo de trabajo, pero no aclaran en qué momento se produjeron ni el porcentaje de las mismas. Bodro et al <sup>15</sup>, con un 8.7% de reintervenciones en su estudio, también presenta esta complicación como factor asociado con las ITU postrasplante, pero sólo para las ITU recurrentes.

Puede que el porcentaje de complicaciones urológicas en nuestro centro sea menor que en otros grupos, o que la administración de profilaxis antibiótica en estas cirugías proteja del desarrollo de infecciones urinarias.

## V.17 REFLUJO VESICoureTERAL

El RVU es uno de los factores que puede incrementar el riesgo de ITU postrasplante. Su diagnóstico pretrasplante se realiza mediante la cistouretrografía miccional seriada (CUMS) <sup>1</sup>. En algunos trabajos, como el de Chuang et al <sup>29</sup> con un 20% de pacientes

con RVU y un seguimiento de 42 meses, se presenta como factor de riesgo independiente para las ITU tras el trasplante renal. Los mismos resultados se obtienen en el trabajo de Erturk et al <sup>96</sup>, con una frecuencia de RVU de sólo un 4% pero con un seguimiento mayor de 54 meses. En estos casos, la reimplantación del uréter podría reducir la incidencia de ITU postrasplante.

En nuestra población a estudio, el 10.2% de los pacientes presentan CUMS patológico pretrasplante. En el 89.8% restante esta prueba se informó sin hallazgos, o bien no se realizó por no estar indicado según criterio de su nefrólogo. En nuestro trabajo, el CUMS patológico no se objetivó como factor de riesgo en ninguno de los grupos estudiados, si bien la frecuencia de hallazgos patológicos fue menor que en otras publicaciones y el tiempo de seguimiento más corto.

### V.18 SUPERVIVENCIA

En este trabajo no encontramos resultados significativos que relacionen las ITU postrasplante con la supervivencia, tanto del paciente como del injerto, al final del primer año postrasplante. Sin embargo, la función renal medida por eGFR (CK EPI) fue significativamente peor en los pacientes con infecciones.

La influencia de las ITU sobre la función del injerto renal no está clara. Hay autores que relacionan las ITU con disfunción del injerto renal. Muller et al <sup>52</sup> describe que las ITU se asocian con nefropatía crónica del injerto después de los dos primeros años. Dupont

## Discusión

et al <sup>26</sup> también observa disfunción del injerto renal, pero tras varios años de seguimiento. Pellé et al <sup>16</sup> señala deterioro en la función renal un año después del trasplante en pacientes que presentan algún episodio de pielonefritis, y esta disfunción se mantiene cuatro años después de la cirugía, pero no observa disfunción renal en el caso de ITU no complicadas. Giral et al <sup>53</sup> informan que solamente las ITU que ocurren en los primeros tres meses tras recibir un injerto renal poseen efectos negativos sobre la supervivencia del injerto.

Otras publicaciones no encuentran esta asociación. En el estudio de Kamath et al <sup>55</sup>, la mayoría de los episodios de ITU se presentaban en los primeros tres meses, pero no afectaban a la supervivencia del injerto con un seguimiento de 6 meses. Golebiewska et al <sup>90</sup> tampoco encuentran diferencias en cuanto a la función renal al final del primer año. Fiorante et al <sup>54</sup> demuestra que la función renal no difiere entre los pacientes con y sin ITU en un trabajo con 189 pacientes, un seguimiento de 36 meses y una frecuencia de ITU de tan sólo el 10% . Es posible que las ITU no permitan una completa recuperación de la función renal después del trasplante, pero que no afecte a la función renal a largo plazo.

Estos datos coinciden con los resultados del trabajo que nos ocupa. Puede que el tiempo de seguimiento de tan sólo 12 meses sea la razón de no encontrar una relación significativa entre las ITU y la supervivencia del injerto. La mayoría de los estudios en los que se ha señalado la ITU como factor predisponente de deterioro de función renal, son con mayor tiempo de seguimiento, aunque como hemos comentado los resultados publicados que informan de la relación entre ITU y daño en la función renal en los pacientes trasplantados renales son contradictorios.



Con respecto a la supervivencia del paciente, no hay demasiadas publicaciones en las que se recoja la supervivencia del paciente y su relación con las ITU. Podemos destacar el estudio de Chuang et al <sup>29</sup> que informa de un incremento en la mortalidad de los pacientes con ITU, y explica este hecho porque las ITU son una causa frecuente de bacteriemia <sup>22, 115</sup>. En el trabajo citado la frecuencia de exitus fue de 7.4% en dos años, no se aclara la frecuencia de bacteriemia, y la causa más importante de exitus fue la sepsis. En nuestra población fallecieron menos del 4% de los pacientes en el primer año, y la causa infecciosa también fue la más común. Precisarón ingreso hospitalario un 20% de todos los episodios de ITU, y el número total de bacteriemias fue de 12.

### **V.19 FUNCIÓN RETRASADA DEL INJERTO**

La FRI se asoció en nuestro modelo multivariante con mayor riesgo de infecciones urinarias en el primer año postrasplante y durante el ingreso. Esto ha sido observado también en estudios previos longitudinales en pacientes con trasplante renal <sup>116, 117</sup>. Es posible que la confluencia de factores clínicos de riesgo de infecciones urinarias durante este periodo postrasplante, tales como la hospitalización, la manipulación urológica y la mayor inmunosupresión, haya contribuido a incrementar el número de infecciones urinarias postrasplante, tal y como han referido otros autores. Si esto puede estar asociado a un mayor riesgo de infecciones urinarias es desconocido y necesita estudios longitudinales prospectivos para dilucidar tal cuestión.

En nuestro trabajo, cuando analizamos las infecciones urinarias que se presentan en el primer año postrasplante, al incluir en el modelo multivariante la edad del receptor, el sexo femenino, el tiempo en diálisis y la FRI, el tiempo en diálisis perdía capacidad, posiblemente debido a la correlación entre los dos últimos ( $\rho$ -spearman 0.285;  $p < 0.001$ ).

### V.20 LIMITACIONES

Las principales limitaciones de este trabajo han sido:

1. La generalización de los resultados podría ser limitada, ya que en este trabajo nos limitamos a un único centro hospitalario. Por ejemplo, en la población que estudiamos la terapia de inducción se administra en la mayoría de los pacientes.
2. No analizamos otros factores comórbidos incluidos en el Índice de Comorbilidad de Charlson, que en algunos trabajos se ha considerado como factor de riesgo para las infecciones urinarias postrasplante.
3. No disponemos de datos precisos sobre las bacteriurias asintomáticas y su impacto sobre la aparición de ITU sintomática.

4. La cistouretrografía miccional seriada (CUMS) no se realizó en todos los pacientes, por lo que desconocemos si la frecuencia real de CUMS patológico en esta población es mayor que la recogida para este trabajo.

## V.21 FUTURAS DIRECCIONES

En resumen, en este trabajo hemos analizado los factores de riesgo más importantes que se relacionan con las infecciones urinarias observadas en el primer año después de recibir un trasplante renal, entre los que destacan la edad de donante y receptor, el sexo femenino, el tiempo en diálisis, la función retrasada del injerto, la retirada de la sonda vesical por encima de los siete días, las infecciones urinarias previas, el antecedente de diálisis peritoneal y la terapia de inducción con anticuerpos (principalmente Timoglobulina).

1. Los resultados de este trabajo y los nomogramas realizados podrían servir de base para posteriores estudios con mayor tamaño muestral y mayor tiempo de seguimiento.
2. En aquellos pacientes con mayor predisposición a presentar infecciones, podríamos prolongar la profilaxis antibiótica con Cefotaxima o Ciprofloxacino iniciada antes de la cirugía, al menos durante las primeras semanas. Si bien es cierto que la profilaxis antibiótica prolongada conlleva el desarrollo de resistencia a antibióticos, por lo que habría que seleccionar cuidadosamente a los pacientes.

3. Con respecto a las ITU recurrentes, queda pendiente determinar la incidencia de estas infecciones utilizando definiciones estrictas, así como desarrollar estudios prospectivos que definan los factores de riesgo y que analicen la duración óptima del tratamiento antibiótico en este tipo de infecciones.
  
4. Por otra parte, actualmente no existen recomendaciones claras sobre el tratamiento de las bacteriurias asintomáticas. Quizá podríamos tratar a aquellos pacientes con mayor predisposición a presentar infecciones, basándonos en los factores de riesgo ya conocidos y teniendo en cuenta la información que nos aportan los nomogramas.

**Tabla 30. Factores de riesgo para infecciones urinarias postrasplante. Revisión de la literatura**

Autor, año, país	n	Periodo de estudio	Media de seguimiento	Frecuencia de ITU (%)	Factores de riesgo
Trabajo actual	322	2012-2014	12 meses	Primer año: 46.27 Durante ingreso: 15.21 Tras el alta: 37.57 30 días tras la cirugía: 33.85 Recurrentes: 4% Recidivante: 20.49	Primer año: edad, mujer, tiempo en diálisis, FRI Durante ingreso: edad donante, sonda vesical, tiempo en diálisis, FRI Tras el alta: edad, mujer 30 días tras la cirugía: edad, mujer, ITU previa Mayor número de ITU: DP, inducción (timoglobulina > basiliximab)
Bodro <sup>15</sup> , 2015, España	867	2003-2010	542 días	20 Recurrente: 32 Recidivante: 78	Edad, reintervenciones quirúrgicas, ITU previa
Golebiewska <sup>90</sup> , 2014, Polonia	209	2007-2009	12 meses	53	Mujer, comorbilidad, CMV, ITU previa
Song <sup>25</sup> , 2010, Korea	1493	1982-2007	6 meses	Recurrente: 2.9	Mujer, RVU
Raygada <sup>45</sup> , 2008, USA	284	2001-2007	1.5 días	Recurrente: 6.3	Mujer, DM
Dupont <sup>26</sup> , 2007, UK	307	1976-1994	15 años	Recurrente: 18	Mujer, RVU
Kamath <sup>55</sup> , 2006, India	1022	1994-2004	6 meses	16.5 Recurrente: 3.8	Tutor ureteral, CMV, RA, malformaciones urológicas
Alangaden <sup>14</sup> , 2006, USA	127	2001-2004	21 meses	51 Recurrente: 13	DM, trasplante
Memikoglu <sup>96</sup> , 2007, Turquía	136	1999-2006	38 meses	41.17 Recurrente: 14.7	mujer
Cepeda <sup>97</sup> , 2005, Argentina	226	1997-2000	90 días	24.3	Sonda vesical, complicaciones urológicas, DM, CMV, trasplante
Chuang <sup>29</sup> , 2005, USA	500	1996-2002	42 meses	43 Recurrente: 27	Edad, mujer, RVU, azatioprina, donante cadáver
Giral <sup>53</sup> , 2002, France	1387	1987-1999	12 meses	13 Recurrente: 4.1	Mujer, RVU, E. coli
Martinez-Marcos <sup>22</sup> , 1994, España	50	1989-1990	12 meses	63	Reintervención quirúrgica, timoglobulina



## VI. CONCLUSIONES

*"La vida es el arte de sacar conclusiones suficientes a partir de datos insuficientes"*

Samuel Butler (1835-1902). Escritor inglés.

*"La explotación de lo pequeño parece constituir el camino hacia el futuro"*

John D. Barrow. Matemático, físico y cosmólogo. 1952.

Imágenes del Cosmos, p.369

*"Solo podemos ver poco del futuro, pero lo suficiente para darnos cuenta de que hay mucho por hacer"*

Alan Turing (1912-1954). Matemático inglés.





## Conclusiones

Las principales conclusiones de este estudio son:

1. La incidencia de ITU durante el primer año postrasplante es elevada (46.27%) y representan la complicación infecciosa más frecuente en los primeros doce meses postrasplante. La prevención de esta complicación debería ser uno de los objetivos de la práctica clínica.
2. Los factores de riesgo más significativos para las ITU que ocurren en el primer año después de recibir un trasplante renal, son la edad del receptor, el sexo femenino, el tiempo en diálisis y la función retrasada del injerto.
3. Para las ITU que se presentan durante el ingreso, los factores de riesgo más importantes son la edad del donante, la retirada de la sonda después de los siete días, el tiempo en diálisis y la función retrasada del injerto.
4. Con respecto a las ITU observadas después del alta, los factores predisponentes más destacados son la edad del receptor y el sexo femenino. En las ITU que ocurren después del primer mes, también resulta significativo las infecciones urinarias previas.
5. Los receptores de trasplante renal de sexo masculino, aquellos que proceden de diálisis peritoneal y los que han recibido terapia con inducción (sobre todo con Timoglobulina) y que han presentado algún episodio de ITU, podrían tener más posibilidades de presentar un número mayor de episodios de ITU durante el primer año postrasplante.



## VII. BIBLIOGRAFÍA

*“La literatura es siempre una expedición a la verdad”*

Franz Kafka. Escritor judío (1883-1924).

*“Siempre imaginé que el universo sería algún tipo de biblioteca”*

José Luis Borges (1899-1986). Escritor argentino.

*“En muchas ocasiones la lectura de un libro ha hecho la fortuna de un hombre, decidiendo el curso de su vida”*

Ralph Waldo Emerson (1803-1882). Escritor estadounidense.



## Bibliografía

1. Säemann M, Hörl WH. Urinary tract infection in renal transplant recipients. *Eur J Clin Invest.* 2008;38 Suppl 2:58–65.
2. Barry JM, Murray JE. The first human renal transplants. *J Urol.* 2006;176(3):888–890.
3. Peña JC. [The renal transplant history in the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición “Salvador Zubirán” (1966)]. *Rev Invest Clin.* 2005;57(2):120–123.
4. Karuthu S, Blumberg EA. Common infections in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(12):2058–2070.
5. López F, Andrés A, Lumbreras C, et al. Infecciones en el trasplante renal. En: Lorenzo V, López-Gómez JM, de Francisco AL, Hernández D. *Nefrología al día.* Grupo editorial Nefrología de la Sociedad Española de Nefrología. Barcelona. 2010:749-768.
6. Cervera C, Moreno A. [Infections in recipients of a kidney-pancreas transplant]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007;25(5):345–355.
7. Rubin RH, Wolfson JS, Cosimi AB, Tolkoff-Rubin NE. Infection in the renal transplant recipient. *Am J Med.* 1981;70(2):405–411.
8. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, 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. *Clin Infect Dis.* 2010;50(5):625–663.

## Bibliografía

9. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis.* 2011;52(5):e103–e120.
10. De Souza RM, Olsburgh J. Urinary tract infection in the renal transplant patient. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2008;4(5):252–264.
11. Stamm WE. Protocol for diagnosis of urinary tract infection: reconsidering the criterion for significant bacteriuria. *Urology.* 1988;32(2 Suppl):6–12.
12. Valera B, Gentil MA, Cabello V, Fijo J, Cordero E, Cisneros JM. Epidemiology of urinary infections in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2006;38(8):2414–2415.
13. Abbott KC, Swanson SJ, Richter ER, et al. Late urinary tract infection after renal transplantation in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2004;44(2):353–362.
14. Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, et al. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. *Clin Transplant.* 2006;20(4):401–409.
15. Bodro M, Sanclemente G, Lipperheide I, et al. Impact of antibiotic resistance on the development of recurrent and relapsing symptomatic urinary tract infection in kidney recipients. *Am J Transplant.* 2015;15(4):1021–1027.
16. Pellé G, Vimont S, Levy PP, et al. Acute pyelonephritis represents a risk factor impairing long-term kidney graft function. *Am J Transplant.* 2007;7(4):899–907.

## Bibliografía

17. Gołębiewska JE, Dębska-Ślizień A, Rutkowski B. Treated asymptomatic bacteriuria during first year after renal transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2014;16(4):605–615.
18. Veroux M, Giuffrida G, Corona D, et al. Infective complications in renal allograft recipients: epidemiology and outcome. *Transplant Proc.* 2008;40(6):1873–1876.
19. Burgos Revilla FJ, Pascual Santos J, Marcén Letosa R, Gómez Do Santos V, Sánchez-Encinas M, Escudero Barrilero A. [Renal transplantation and urinary infection. Review]. *Actas Urol españolas.* 1999;23(2):95–104.
20. Mitra S, Alangaden GJ. Recurrent Urinary Tract Infections in Kidney Transplant Recipients. *Curr Infect Dis Rep.* 2011;13(6):579–587.
21. Takai K, Tollemar J, Wilczek HE, Groth CG. Urinary tract infections following renal transplantation. *Clin Transplant.* 1998;12(1):19–23.
22. Martinez-Marcos F, Cisneros J, Gentil M, et al. Prospective study of renal transplant infections in 50 consecutive patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1994;13(12):1023–1028.
23. Parasuraman R, Julian K. Urinary tract infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2013;13 Suppl 4:327–336.
24. Parasuraman R, Abouljoud M, Jacobsen G, Reddy G, Koffron A, Venkat KK. Increasing trend in infection-related death-censored graft failure in renal transplantation. *Transplantation.* 2011;91(1):94–99.

## Bibliografía

25. Song JC, Hwang HS, Yoon HE, et al. Endoscopic subureteral polydimethylsiloxane injection and prevention of recurrent acute graft pyelonephritis. *Nephron Clin Pract.* 2011;117(4):c385–c389.
26. 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):351–355.
27. Vidal E, Torre-Cisneros J, Blanes M, et al. Bacterial urinary tract infection after solid organ transplantation in the RESITRA cohort. *Transpl Infect Dis.* 2012;14(6):595–603.
28. Wagener MM, Yu VL. Bacteremia in transplant recipients: a prospective study of demographics, etiologic agents, risk factors, and outcomes. *Am J Infect Control.* 1992;20(5):239–247.
29. Chuang P, Parikh CR, Langone A. Urinary tract infections after renal transplantation: a retrospective review at two US transplant centers. *Clin Transplant.* 2005;19(2):230–235.
30. Dantas SRPE, Kuboyama RH, Mazzali M, Moretti ML. Nosocomial infections in renal transplant patients: risk factors and treatment implications associated with urinary tract and surgical site infections. *J Hosp Infect.* 2006;63(2):117–123.
31. Khosroshahi HT, Mogaddam AN, Shoja MM. Efficacy of high-dose trimethoprim-sulfamethoxazol prophylaxis on early urinary tract infection after renal transplantation. *Transplant Proc.* 2006;38(7):2062–2064.



## Bibliografía

32. Lansang MC, Ma L, Schold JD, Meier-Kriesche H-U, Kaplan B. The Relationship Between Diabetes and Infectious Hospitalizations in Renal Transplant Recipients. *Diabetes Care*. 2006;29(7):1659–1660.
33. Stamm WE. Catheter-associated urinary tract infections: epidemiology, pathogenesis, and prevention. *Am J Med*. 1991;91(3B):65S – 71S.
34. Wilson CH, Bhatti AA, Rix DA, Manas DM. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 1996.
35. Fayek SA, Keenan J, Haririan A, et al. Ureteral stents are associated with reduced risk of ureteral complications after kidney transplantation: a large single center experience. *Transplantation*. 2012;93(3):304–308.
36. Almond PS, Matas A, Gillingham K, et al. Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients. *Transplantation*. 1993;55(4):752–756; discussion 756–757.
37. Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, Del Castillo D. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2006;355(19):1967–1977.
38. Goya N, Tanabe K, Iguchi Y, et al. Prevalence of urinary tract infection during outpatient follow-up after renal transplantation. *Infection*. 1997;25(2):101–105.
39. Muñoz P. Management of urinary tract infections and lymphocele in renal transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2001;33 Suppl 1:S53–S57.

## Bibliografía

40. Hirsch HH. Polyomavirus BK nephropathy: a (re-)emerging complication in renal transplantation. *Am J Transplant.* 2002;2(1):25–30.
41. Sobh MA, el-Agroudy AE, Moustafa FE, Shokeir AA, el-Shazly A, Ghoneim MA. Impact of schistosomiasis on patient and graft outcome after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 1992;7(8):858–864.
42. Kucheria R, Sheerin NS, Dasgupta P, Khan MS. Urinary tract infections: advances and new therapies. *BJU Int.* 2004;93(6):690–691.
43. Dadhania D, Muthukumar T, Ding R, et al. Molecular signatures of urinary cells distinguish acute rejection of renal allografts from urinary tract infection. *Transplantation.* 2003;75(10):1752–1754.
44. Senger SS, Arslan H, Azap OK, Timurkaynak F, Çağır U, Haberal M. Urinary tract infections in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2007;39(4):1016–1017.
45. Raygada RL, Doshi M, Gruber SA, et al. Symptomatic urinary tract infections in renal transplant recipients: 6 years experience at a single transplant center. Presented at the 48<sup>th</sup> Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC, October 25-28, 2008.
46. Singh N, Alexander BD, Lortholary O, et al. Cryptococcus neoformans in Organ Transplant Recipients: Impact of Calcineurin-Inhibitor Agents on Mortality. *J Infect Dis.* 2007;195(5):756–764.

## Bibliografía

47. Silva C, Afonso N, Macário F, Alves R, Mota A. Recurrent Urinary Tract Infections in Kidney Transplant Recipients. *Transplant Proc.* 2013;45(3):1092–1095.
48. Trzeciak S, Sharer R, Piper D, et al. Infections and severe sepsis in solid-organ transplant patients admitted from a university-based ED. *Am J Emerg Med.* 2004;22(7):530–533.
49. Dupont PJ, Manuel O, Pascual M. Infection and chronic allograft dysfunction. *Kidney Int Suppl.* 2010;(119):S47–S53.
50. Abbott KC, Oliver JD, Hypolite I, et al. Hospitalizations for bacterial septicemia after renal transplantation in the united states. *Am J Nephrol.* 2001;21(2):120–127.
51. Karakayali H, Emiroğlu R, Arslan G, Bilgin N, Haberal M. Major infectious complications after kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2001;33(1-2):1816–1817.
52. Müller V, Becker G, Delfs M, Albrecht KH, Philipp T, Heemann U. Do urinary tract infections trigger chronic kidney transplant rejection in man? *J Urol.* 1998;159(6):1826–1829.
53. Giral M, Pascuariello G, Karam G, et al. Acute graft pyelonephritis and long-term kidney allograft outcome. *Kidney Int.* 2002;61(5):1880–1886.
54. Fiorante S, Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, et al. Acute graft pyelonephritis in renal transplant recipients: incidence, risk factors and long-term outcome. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(3):1065–1073.

## Bibliografía

55. Kamath NS, John GT, Neelakantan N, Kirubakaran MG, Jacob CK. Acute graft pyelonephritis following renal transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2006;8(3):140–147.
56. Ariza-Heredia EJ, Beam EN, Lesnick TG, Cosio FG, Kremers WK, Razonable RR. Impact of urinary tract infection on allograft function after kidney transplantation. *Clin Transplant.* 2014;28(6):683–690.
57. Wojciechowski D, Chandran S. Effect of Ciprofloxacin Combined with Sulfamethoxazole-Trimethoprim Prophylaxis on the Incidence of Urinary Tract Infections After Kidney Transplantation. *Transplant J.* 2013;96(4):400–405.
58. Singh R, Geerlings SE, Bemelman FJ. Asymptomatic bacteriuria and urinary tract infections among renal allograft recipients. *Curr Opin Infect Dis.* 2015;28(1):112–116.
59. Rao K V, Andersen RC. Long-term results and complications in renal transplant recipients. Observations in the second decade. *Transplantation.* 1988;45(1):45–52.
60. Grekas D, Thanos V, Dioudis C, Alivanis P, Tourkantonis A. Treatment of urinary tract infections with ciprofloxacin after renal transplantation. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1993;31(6):309–311.
61. Hurst FP, Neff RT, Falta EM, et al. Incidence, predictors, and associated outcomes of prostatism after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(2):329–336.

## Bibliografía

62. Rozanski J, Kozłowska I, Myslak M, et al. Pretransplant nephrectomy in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Transplant Proc.* 2005;37(2):666–668.
63. Naber KG, Bergman B, Bishop MC, et al. EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). *Eur Urol.* 2001;40(5):576–588.
64. Moradi M, Abbasi M, Moradi A, Boskabadi A, Jalali A. Effect of antibiotic therapy on asymptomatic bacteriuria in kidney transplant recipients. *Urol J.* 2005;2(1):32–35.
65. Lazińska B, Ciszek M, Rokosz A, Sawicka-Grzelak A, Paczek L, Luczak M. Bacteriological urinalysis in patients after renal transplantation. *Pol J Microbiol.* 2005;54(4):317–321.
66. Hariharan S. BK virus nephritis after renal transplantation. *Kidney Int.* 2006;69(4):655–662.
67. Parapiboon W, Ingsathit A, Jirasiritham S, Sumethkul V. High Incidence of Bacteriuria in Early Post–Kidney Transplantation; Results From a Randomized Controlled Study. *Transplant Proc.* 2012;44(3):734–736.
68. 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. *Transpl Int.* 2005;18(2):177–185.

## Bibliografía

69. Rice JC, Peng T, Kuo Y-F, et al. Renal allograft injury is associated with urinary tract infection caused by *Escherichia coli* bearing adherence factors. *Am J Transplant*. 2006;6(10):2375–2383.
70. Cizek M, Paczek L, Bartłomiejczyk I, Mucha K. Urine cytokines profile in renal transplant patients with asymptomatic bacteriuria. *Transplantation*. 2006;81(12):1653–1657.
71. El Amari EB, Hadaya K, Bühler L, et al. Outcome of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(12):4109–4114.
72. Green H, Rahamimov R, Goldberg E, et al. Consequences of treated versus untreated asymptomatic bacteriuria in the first year following kidney transplantation: retrospective observational study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;32(1):127–131.
73. The Impact of Antimicrobial Treatment for Asymptomatic Bacteriuria in Renal Transplant Patients - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02113774>.
74. Shih C-J, Tarng D-C, Yang W-C, Yang C-Y. Immunosuppressant dose reduction and long-term rejection risk in renal transplant recipients with severe bacterial pneumonia. *Singapore Med J*. 2014;55(7):372–377.
75. Singh N, Paterson DL. Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clin Infect Dis*. 1998;27(5):1266–1277.

## Bibliografía

76. Gardner SD, Field AM, Coleman D V, Hulme B. New human papovavirus (B.K.) isolated from urine after renal transplantation. *Lancet (London, England)*. 1971;1(7712):1253–1257.
77. Metzger RA, Delmonico FL, Feng S, Port FK, Wynn JJ, Merion RM. Expanded criteria donors for kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2003;3 Suppl 4:114–125.
78. Mullahy J. Specification and testing of some modified count data models. *J Econom*. 1986;33(3):341–365.
79. Madhavan M V, Généreux P, Rubin J, et al. Usefulness of the SYNTAX score to predict acute kidney injury after percutaneous coronary intervention (from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy Trial). *Am J Cardiol*. 2014;113(8):1331–1337.
80. Moore CL, Bomann S, Daniels B, et al. Derivation and validation of a clinical prediction rule for uncomplicated ureteral stone--the STONE score: retrospective and prospective observational cohort studies. *BMJ*. 2014;348:g2191.
81. Iasonos A, Schrag D, Raj G V, Panageas KS. How to build and interpret a nomogram for cancer prognosis. *J Clin Oncol*. 2008;26(8):1364–1370.
82. Cai T, Mazzoli S, Migno S, et al. Development and validation of a nomogram predicting recurrence risk in women with symptomatic urinary tract infection. *Int J Urol*. 2014;21(9):929–934.

## Bibliografía

83. Yazawa S. Editorial Comment from Dr Yazawa to Development and validation of a nomogram predicting recurrence risk in women with symptomatic urinary tract infection. *Int J Urol*. 2014;21(9):935.
84. Chang S-J, Tsai L-P, Hsu C-K, Yang SS. Elevated postvoid residual urine volume predicting recurrence of urinary tract infections in toilet-trained children. *Pediatr Nephrol*. 2015;30(7):1131–1137.
85. Chang S-J, Chiang I-N, Hsieh C-H, Lin C-D, Yang SS-D. Age- and gender-specific nomograms for single and dual post-void residual urine in healthy children. *Neurourol Urodyn*. 2013;32(7):1014–1018.
86. Pita-Fernández S, Pértega-Díaz S, Valdés-Cañedo F, et al. Incidence of cardiovascular events after kidney transplantation and cardiovascular risk scores: study protocol. *BMC Cardiovasc Disord*. 2011;11:2.
87. Irish WD, Ilsley JN, Schnitzler MA, Feng S, Brennan DC. A risk prediction model for delayed graft function in the current era of deceased donor renal transplantation. *Am J Transplant*. 2010;10(10):2279–2286.
88. Tiong HY, Goldfarb DA, Kattan MW, et al. Nomograms for predicting graft function and survival in living donor kidney transplantation based on the UNOS Registry. *J Urol*. 2009;181(3):1248–1255.
89. PROGRAF® tacrolimus capsules tacrolimus injection (for intravenous infusion only). [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/050708s027,050709s0211bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/050708s027,050709s0211bl.pdf).



## Bibliografía

90. Gołębiewska JE, Dębska-Ślizień A, Rutkowski B. Urinary tract infections during the first year after renal transplantation: one center's experience and a review of the literature. *Clin Transplant*. 2014;28(11):1263–1270.
91. 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):619–625.
92. Silva M, Marra AR, Pereira CAP, Medina-Pestana JO, Camargo LFA. Bloodstream infection after kidney transplantation: epidemiology, microbiology, associated risk factors, and outcome. *Transplantation*. 2010;90(5):581–587.
93. Rice JC, Safdar N. Urinary tract infections in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9 Suppl 4:S267–S272.
94. Schmaldienst S, Dittrich E, Hörl WH. Urinary tract infections after renal transplantation. *Curr Opin Urol*. 2002;12(2):125–130.
95. Safdar N, Slattery WR, Knasinski V, et al. Predictors and outcomes of candiduria in renal transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2005;40(10):1413–1421.
96. Memikoğlu KO, Keven K, Şengül Ş, Soypaçacı Z, Ertürk Ş, Erbay B. Urinary Tract Infections Following Renal Transplantation: A Single-Center Experience. *Transplant Proc*. 2007;39(10):3131–3134.
97. 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):409–414.

## Bibliografía

98. Camargo LF, Esteves ABA, Ulisses LRS, Rivelli GG, Mazzali M. Urinary tract infection in renal transplant recipients: incidence, risk factors, and impact on graft function. *Transplant Proc.* 2014;46(6):1757–1759.
99. Sharif A, Borrows R. Delayed graft function after kidney transplantation: the clinical perspective. *Am J Kidney Dis.* 2013;62(1):150–158.
100. Siedlecki A, Irish W, Brennan DC. Delayed graft function in the kidney transplant. *Am J Transplant.* 2011;11(11):2279–2296.
101. Markić D, Valenčić M, Maričić A, et al. Transurethral incision of the bladder neck in a woman with primary bladder neck obstruction after kidney transplantation. *Case Rep Transplant.* 2015;2015:312084.
102. Rabkin DG, Stifelman MD, Birkhoff J, et al. Early catheter removal decreases incidence of urinary tract infections in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 1998;30(8):4314–4316.
103. Alizadeh F, Shirani S, Zargham M. Flowmetry/ pelvic floor electromyographic findings in patients with detrusor overactivity. *Int Braz J Urol.* 2013;49(3):521–526.
104. Charpentier B, Rostaing L, Berthoux F, et al. A three-arm study comparing immediate tacrolimus therapy with antithymocyte globulin induction therapy followed by tacrolimus or cyclosporine A in adult renal transplant recipients. *Transplantation.* 2003;75(6):844–851.
105. Mourad G, Garrigue V, Squifflet JP, et al. Induction versus noninduction in renal transplant recipients with tacrolimus-based immunosuppression. *Transplantation.* 2001;72(6):1050–1055.

## Bibliografía

106. Kumar A, Verma BS, Srivastava A, Bhandari M, Gupta A, Sharma R. Evaluation of the urological complications of living related renal transplantation at a single center during the last 10 years: impact of the Double-J\* stent. *J Urol.* 2000;164(3 Pt 1):657–660.
107. Hernández D, Rufino M, Armas S, et al. Retrospective analysis of surgical complications following cadaveric kidney transplantation in the modern transplant era. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(10):2908–2915..
108. Pleass HC, Clark KR, Rigg KM, et al. Urologic complications after renal transplantation: a prospective randomized trial comparing different techniques of ureteric anastomosis and the use of prophylactic ureteric stents. *Transplant Proc.* 1995;27(1):1091–1092.
109. Osman Y, Shokeir A, Ali-el-Dein B, et al. Vascular complications after live donor renal transplantation: study of risk factors and effects on graft and patient survival. *J Urol.* 2003;169(3):859–862.
110. 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. *J Urol.* 2007;177(6):2260–2264; discussion 2264.
111. Osman Y, Ali-El-Dein B, Shokeir AA, Kamal M, El-Din ABS. Routine insertion of ureteral stent in live-donor renal transplantation: is it worthwhile? *Urology.* 2005;65(5):867–871.

## Bibliografía

112. Audard V, Amor M, Desvaux D, et al. Acute graft pyelonephritis: a potential cause of acute rejection in renal transplant. *Transplantation*. 2005;80(8):1128–1130.
113. Johnson M. Brenner & Rector's the kidney. *Can J Surg*. 1996;39(6):515.
114. Witzke O, Schmidt C, Kohnle M, Lütkes P, Philipp T, Heemann U. Impact of febrile infections on the long-term function of kidney allografts. *J Urol*. 2001;166(6):2048–2052.
115. Renoult E, Aouragh F, Mayeux D, et al. Factors influencing early urinary tract infections in kidney transplant recipients. *Transplant Proc*. 1994;26(4):2056–2058.
116. Linares L, Cervera C, Cofan F, et al. Risk factors for infection with extended-spectrum and AmpC B-lactamase-producing gram-negative rods in renal transplantation. *Am J Transplant* 2008;8: 1000-1005.
117. Espinar MJ, Miranda IM, Costa de Oliveira S, et al. Urinary tract infections in kidney transplant patients due to *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*-producing extended-spectrum b-lactamases: risk factors and molecular epidemiology. *PLoS ONE*. 2015; 10 (8): e0.134737.