

ARTÍCULO ORIGINAL

IMPACTO DE LA BACTERIURIA ASINTOMÁTICA EN TRASPLANTE RENAL. COHORTE RETROSPECTIVA

IMPACT OF ASYMPTOMATIC BACTERIURIA ON RENAL TRANSPLANTATION. RETROSPECTIVE COHORT STUDY

Guillermo Fragale¹, Reichel Franco¹, Mauro Magenta¹, Alejandra Karl¹, Vanina Beitía¹, Matías Tisi Baña²

1) Servicio de Nefrología y Trasplante Renal, Hospital Universitario Austral, Buenos Aires, Argentina

2) Servicio de Clínica Médica, Hospital Universitario Austral, Buenos Aires, Argentina

Rev Nefrol Dial Traspl. 2020; 40 (02): 99-105

RESUMEN

Introducción: La bacteriuria asintomática (BA), en el primer año postrasplante renal, tiene una incidencia mayor al 50%. La infección urinaria (ITU) es la complicación infecciosa más común en trasplante renal, su incidencia oscila entre el 30 y el 70% en el primer año. **Objetivo:** Analizar la incidencia de ITU y BA en el primer año postrasplante renal y su impacto en la función renal. **Material y métodos:** Estudio retrospectivo, de pacientes trasplantados renales, mayores de 18 años, en el período comprendido entre enero de 2006 y diciembre de 2017, en nuestro centro. Fueron excluidos pacientes con trasplantes renales combinados, pérdida del injerto renal durante el primer año por complicaciones quirúrgicas (trombosis, rotura renal) o médicas (rechazo, recidiva de enfermedad de base). **Resultados:** Fueron analizados 161 pacientes adultos trasplantados renales. La incidencia en el primer año postrasplante de ITU y BA fue del 32% y del 25%, respectivamente. La función renal promedio al año del trasplante fue: de los pacientes con ITU (n=53) Cr 1,36(±0,44), de los pacientes con BA no tratada (n=30) Cr 1,36(±0,41), de los pacientes con BA tratada (n=11) Cr 1,39(±0,42), y de los pacientes sin ITU ni BA (n=90) Cr 1,31(±0,43) p=0,95. El riesgo de ITU en las BA

no tratadas fue del 55% y en las tratadas del 57%, con un RR 0,96 (IC 95% 0,52-1,8). **Conclusión:** No hubo diferencias significativas en la función renal al año del trasplante en los pacientes que tuvieron ITU y BA en relación a los pacientes que no tuvieron. El tratamiento de las BA no redujo el riesgo de padecer ITU.

PALABRAS CLAVE: infección urinaria; bacteriuria asintomática; multirresistencia bacteriana; trasplante renal; función renal

ABSTRACT

Introduction: Asymptomatic bacteriuria (AB) during the first year post-renal transplantation has an incidence higher than 50%. Urinary tract infection (UTI) is the most frequent complication of renal transplantation; its incidence is between 30 and 70 % during the first year. **Objective:** To analyze the incidence of UTI and AB during the first year post-renal transplantation and their impact on renal function. **Methods:** Retrospective study in renal transplantation patients older than 18 between January 2006 and December 2017 in our center. Patients who had received combined renal transplantation, lost renal graft during the first year due to surgical

complications (thrombosis, allograft rupture) or medical complications (rejection, underlying disease recurrence) were excluded. **Results:** A study was performed with 161 adult patients who had undergone kidney transplantation. The incidence of UTI and AB during the first year after receiving transplantation was 32% and 25%, respectively. The mean renal function one year after transplantation was as follows: (n=53) Cr 1.36(±0.44) for UTI patients; (n=30) Cr 1.36(±0.41) for AB non-treated patients; (n=11) Cr 1.39(±0.42) for AB treated patients, and (n=90) Cr 1.31(±0.43) p=0.95 for patients not suffering from UTI or AB. The risk of UTI was 55 % for non-treated AB and 57% for treated AB, with RR 0.96 (95% CI: 0.52-1.8). **Conclusion:** No significant differences in renal function were found in UTI and AB patients one year after transplantation as compared to patients not suffering from these conditions. AB treatment did not reduce UTI risk.

KEYWORDS: urinary infection; asymptomatic bacteriuria; bacterial multidrug resistance; kidney transplantation; renal function

INTRODUCCIÓN

La incidencia de BA supera el 50% en el primer año postrasplante renal, siendo mayor en los primeros 6 meses según los reportes. La ITU es la complicación infecciosa más común en trasplante renal y una de las principales causas de internación, su incidencia oscila entre el 30 y el 70% en el primer año postrasplante.⁽¹⁻³⁾ Los efectos de la BA en la función del injerto son poco claros y no hay consensos sobre el *screening* ni estrategias de tratamiento.⁽⁴⁻⁵⁾ Una reciente revisión sistemática sobre el tratamiento de la BA en trasplante renal concluyó que no había suficiente evidencia que soporte el uso de antibióticos en esta situación, debido a la escasez de datos y a la baja calidad de evidencia al respecto.⁽⁶⁾ Sin embargo, en la práctica diaria el diagnóstico y el tratamiento de la BA en trasplante renal es frecuente, a pesar

de lo incierto de sus beneficios. La decisión de tratar la BA es individualizada de acuerdo a variables ponderadas por el médico tratante, quien habitualmente indica tratamiento antibiótico ante ciertas situaciones al primer mes del trasplante: presencia de sedimento de orina patológico, catéter ureteral o deterioro de función renal.⁽⁷⁾ La decisión de tratar la BA tiene sus efectos perjudiciales ya que el uso de antibióticos propicia la aparición de gérmenes multirresistentes, eventos adversos relacionados al uso de fármacos y diarrea por *Clostridium difficile*, e incrementa notoriamente los costos.⁽⁸⁻⁹⁾

El objetivo de nuestro trabajo fue evaluar la incidencia de ITU y BA en el primer año postrasplante renal y su impacto en la función renal. Adicionalmente, evaluamos el impacto al año del tratamiento de la BA en la función renal.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional de cohorte retrospectivo, en pacientes trasplantados renales mayores de 18 años, en el período comprendido entre enero de 2006 y diciembre de 2017, en el Hospital Universitario Austral. De forma rutinaria se realizaron urocultivos en cada visita al hospital, semanales los primeros dos meses y mensuales durante el resto del seguimiento postrasplante, hasta cumplir el año. La decisión de tratar la BA fue establecida por el médico tratante sin seguir un protocolo establecido, pero teniendo en cuenta variables como: tiempo de trasplante, germen aislado, antecedentes del paciente, presencia de catéter ureteral.

Fueron excluidos pacientes con trasplantes renales combinados (hepatorenal, renopancreático), con pérdida del injerto renal durante primer año por complicaciones quirúrgicas (trombosis, rotura renal), con complicaciones médicas (rechazo, recidiva de enfermedad de base), o muerte.

El Comité Institucional de Evaluación (CIE) de la Facultad de Ciencias Biomédicas de la Universidad Austral aprobó por unanimidad el proyecto, ya que no presenta reparos éticos y cumple con las normas de buena práctica clínica.

Definiciones

- BA: recuento bacteriano mayor a $10^{(5)}$ unidades formadoras de colonias por mililitro (UFC/ml) en cultivo de orina, sin síntomas locales o sistémicos de infección.

- ITU: recuento bacteriano mayor a $10^{(5)}$ UFC/ml asociado a síntomas locales o sistémicos de infección (disuria, polaquiuria, urgencia miccional, dolor suprapúbico, deterioro de función renal, fiebre).

Variabes analizadas

De los pacientes trasplantados renales, se analizaron las siguientes variables: sexo, edad, fecha de trasplante, fecha de inicio de diálisis, causa de insuficiencia renal crónica, *cross-match* contra panel, tipo de donante, inducción de inmunosupresión, días de internación postrasplante, reinternaciones en el primer mes postrasplante, retraso de la función renal, fecha y causa de pérdida del injerto, fecha y causa de muerte, rechazos en el primer año postrasplante, diabetes postrasplante, complicaciones quirúrgicas, ITU, BA, infección por *Clostridium difficile*, tipo de anastomosis urinaria, días de sonda vesical, colocación de catéter ureteral, función renal a doce meses postrasplante.

Análisis de los resultados

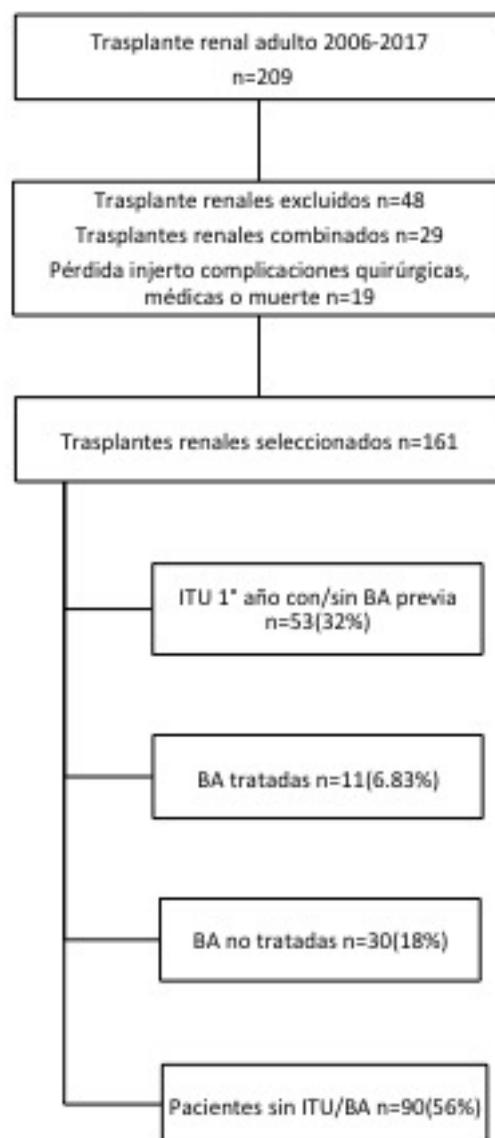
Se resumieron las características demográficas y clínicas de la población incluida. En el análisis estadístico, los datos continuos se expresaron como media y desvío estándar o mediana e intervalo intercuartílico, según tuvieran o no distribución normal. Los datos categóricos se expresaron como frecuencia y porcentajes. Comparamos los datos continuos mediante test de T o Prueba de Mann-Whitney según su distribución. Para comparar datos categóricos utilizamos test de Fisher exacto o Chi cuadrado, con corrección de Yates según corresponda.

RESULTADOS

Se registraron 209 pacientes trasplantados renales adultos en el período comprendido entre enero de 2006 y diciembre de 2017. Se excluyeron

48 pacientes por trasplante renal combinado (hepatorenales, renopancreáticos), con pérdida de injertos por complicaciones quirúrgicas (trombosis, rotura renal) o con complicaciones médicas (rechazo, recidiva enfermedad de base) y muerte (**Figura 1**). Fueron seleccionados 161 pacientes trasplantados renales, cuyo promedio de edad al trasplante fue de 46 años y con 5 años en diálisis.

Figura 1. Diagrama de flujo de selección de pacientes



En la **Tabla 1** se compara el grupo de pacientes que presentó BA o ITU n=71 (44%) versus el grupo de pacientes que no presentó

esta condición n=90 (56%) en el primer año del trasplante, encontrando diferencias significativas en la edad al trasplante renal (49,6 versus 43,1, p= 0,01), tiempo de permanencia en diálisis (5,95 años versus 4,25 años, p= 0,005), donantes vivos (24% versus 58%, p= 0,0001), uso de

timoglobulina en la inducción (26% versus 12%, p= 0,018), reinternaciones en el primer mes (22% versus 4,4% p=0,001), días de permanencia de sonda vesical (9,9 versus 6,23 p= 0,0001) y utilización de catéter ureteral (56% versus 36%, p= 0,01).

Tabla 1. Datos demográficos

| | BA y/o ITU | NO BA y/o ITU | p |
|------------------------------------|---------------|---------------|---------|
| n=161 | n=71 (44%) | n=90 (56%) | |
| Edad trasplante renal (media y DS) | 49,65 ± 15,24 | 43,18 ± 15,53 | 0,01 |
| Sexo masculino (n%) | 36(50%) | 58(64%) | 0,07 |
| Tiempo de diálisis (años) | 5,95 ± 3,69 | 4,25 ± 3,20 | 0,005 |
| IRC Nefropatía Obstructiva (n%) | 8(11%) | 6(6%) | 0,30 |
| Cross-match positivo (n%) | 11(15%) | 6(6,6%) | 0,07 |
| Preemptive (n%) | 7(9%) | 14(15%) | 0,28 |
| Donante vivo (n%) | 17(24%) | 53(58%) | 0,0001 |
| Donante mayor de 60 años (n%) | 17(24%) | 12(13%) | 0,08 |
| Timoglobulina (n%) | 19 (26%) | 11(12%) | 0,018 |
| Reinternación 1 mes (n%) | 16(22%) | 4(4,4%) | 0,001 |
| Rechazo 1 año (n%) | 6(8%) | 8(8%) | 1,00 |
| Diabetes postrasplante (n%) | 11(15%) | 10(11%) | 0,41 |
| Días de sonda (media y DS) | 9,92 ± 6,16 | 6,23 ± 2,53 | <0,0001 |
| Catéter ureteral (n%) | 40(56%) | 33(36%) | 0,01 |
| Retraso función del injerto (n%) | 25(35%) | 21(23%) | 0,09 |
| Función renal al año (Cr mg/dl DS) | 1,32(±0,40) | 1,30(±0,43) | 0,70 |

BA (bacteriuria asintomática); *ITU* (infección urinaria)

La incidencia en el primer año postrasplante de ITU y BA fue del 32% (n=53) y del 25% (n=41), respectivamente (**Tabla 2**). El 57% (n=30) de los pacientes que padecieron ITU en el primer año no tuvieron asociada BA previa, mientras que el 43% (n=23) tuvo asociada BA previa. El riesgo de ITU en las BA no tratadas fue del 55%, y en las tratadas fue del 57%, con un RR 0,96 (IC 95% 0,52-1,8).

Tabla 2. Pacientes trasplantados renales ITU y BA

| Pacientes trasplantados renales | n=161(%) |
|---------------------------------|-----------|
| ITU 1 año (con/sin BA previa) | 53(32%) |
| BA no tratada (n%) | 30(18%) |
| BA tratada (n%) | 11(6,83%) |
| No BA y/o ITU (n%) | 90(56%) |

No hubo diferencias significativas en cuanto a la función renal al año del trasplante en los pacientes que padecieron ITU o BA en relación a los pacientes que no tuvieron (**Tabla 3**). Solo dos pacientes, que tuvieron ITU, presentaron infección por *Clostridium difficile*. Al analizar la

presencia de gérmenes multirresistentes (gérmenes solo sensibles a antibióticos endovenosos), se aislaron en un 28% de las ITU asociadas a BA tratadas y en un 17% de las ITU asociadas a BA no tratadas.

Tabla 3. Función renal al año del trasplante en los diferentes grupos

| Pacientes trasplantados renales n=161 | Cr al año |
|---|--------------------------|
| Pacientes ITU 1° año (con/sin BA previa) n=53 (32%) | 1,36mg/dl ($\pm 0,44$) |
| Pacientes BA no tratadas n=30 (18%) | 1,36mg/dl ($\pm 0,41$) |
| Pacientes BA tratadas n=11 (6.83%) | 1,39mg/dl ($\pm 0,42$) |
| Pacientes sin BA/ITU n= 90 (56%) | 1,31mg/dl ($\pm 0,43$) |
| p | 0,95 |

DISCUSIÓN

El beneficio del tratamiento de la BA en trasplante renal no está claramente establecido, en nuestro trabajo no encontramos diferencias significativas de la función renal al año del trasplante en los diferentes grupos (pacientes con o sin ITU, BA). El tratamiento antibiótico de la BA no disminuyó el riesgo de padecer ITU, incluso, las ITU asociadas a BA tratadas tuvieron más aislamiento de gérmenes multirresistentes. Ante estos hallazgos, parece cuestionable la estrategia de *screening* de BA mediante urocultivos seriados.

Estudios retrospectivos muestran diferentes resultados cuando se comparan BA tratadas versus no tratadas. Fiorante *et al.*⁽¹⁾ demostró en su trabajo que los pacientes con BA tenían más riesgo de desarrollar cistitis y pielonefritis, pero no evaluó si el tratamiento de la BA fue beneficioso. Por otra parte, mientras Amari *et al.*⁽⁴⁾ mostró que la evolución de las BA tratadas y no tratadas fue similar y el tratamiento antibiótico no previno el desarrollo de ITU, Green *et al.*⁽⁵⁾ señaló más episodios de ITU y hospitalizaciones en el grupo de BA tratadas. Kotagiri *et al.*⁽¹⁰⁾ evaluó, en forma retrospectiva, a 276 pacientes trasplantados renales en el primer año postrasplante, 75 (27%) tuvieron BA, 21 (8%) ITU sin complicaciones

y 21 (8%) desarrollaron ITU con pielonefritis o urosepsis; este grupo encontró beneficio en la prevención de ITU con el tratamiento de la BA en comparación con los pacientes que no fueron tratados ($p=0.002$), esta diferencia a favor del tratamiento quizá se deba a la presencia de un mayor número de pacientes diabéticos en la población analizada. Tanto el trabajo de Green *et al.*⁽⁵⁾ como el de Kotagiri *et al.*⁽¹⁰⁾ documentan el desarrollo de resistencia antibiótica cuando el tratamiento falla en curar la BA.

Resultados similares muestran estudios prospectivos. Moradi *et al.*⁽¹¹⁾ estudió 88 pacientes trasplantados renales después del primer año del trasplante, la función renal y la incidencia de ITU fueron similares en el grupo de BA tratadas y no tratadas. En otro estudio más reciente, Origüen *et al.*⁽¹²⁾ incluyó 112 pacientes trasplantados renales a partir del segundo mes del trasplante; no encontraron diferencias significativas entre el grupo de BA tratadas versus no tratadas en cuanto al riesgo de desarrollar pielonefritis, rechazo, deterioro de función renal y mortalidad en un período de seguimiento de dos años.

En el estudio prospectivo randomizado más reciente, Sabé *et al.*⁽¹³⁾ incluyeron 205

pacientes trasplantados renales en el primer año de trasplante; este estudio tampoco demostró diferencias significativas entre el grupo de BA tratadas versus no tratadas en cuanto al desarrollo de pielonefritis, rechazo, deterioro de la función renal, necesidad de hospitalizaciones y mortalidad. Del análisis de estos estudios prospectivos se desprende que no hay suficiente evidencia que soporte el uso de antibióticos en la BA en trasplante renal, aunque se trata de estudios con un elevado riesgo de sesgo y bajo número de pacientes.⁽⁶⁾

Como fortalezas de nuestro trabajo, podemos mencionar que no hubo pérdida de seguimiento de los pacientes incluidos en el análisis, y los urocultivos fueron realizados de forma sistemática con la regularidad antes descrita. En cuanto a las limitaciones, se trata de un estudio de carácter retrospectivo, focalizado en un único centro, con una baja cantidad de pacientes, y con probables sesgos en la selección de pacientes. **(Figura 1)**

CONCLUSIÓN

En nuestro trabajo no encontramos diferencias significativas en la función renal al año del trasplante entre los pacientes que tuvieron BA o ITU, en relación a los pacientes no afectados. El tratamiento de las BA no redujo el riesgo de padecer ITU. Nuestros resultados contribuyen a la base de la evidencia que sugiere que la BA no se asocia a peores resultados o ITU en trasplante renal, lo que plantea que no sería necesaria tratarlas. Más estudios clínicos controlados randomizados y de mejor calidad son necesarios para definir diagnóstico y manejo de la BA en los pacientes trasplantados renales.

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

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Parasuraman R, Julian K; AST Infectious Diseases Community of Practice. Urinary tract infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2013;13(Suppl 4):327-36. doi:10.1111/ajt.12124.
- 2) Fiorante S, López-Medrano F, Lizasoain M, Lalueza A, Juan RS, Andrés A, et al. Systematic screening and treatment of asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients. *Kidney Int.* 2010;78(8):774-81. doi:10.1038/ki.2010.286.
- 3) Bodro M, Sanclemente G, Lipperheide I, Allali M, Marco F, Bosch J, et al. Impact of urinary tract infections on short-term kidney graft outcome. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(12):1104.e1-8. doi:10.1016/j.cmi.2015.07.019.
- 4) El Amari EB, Hadaya K, Bühler L, Berney T, Rohner P, Martin PY, et al. Outcome of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(12):4109-14. doi:10.1093/ndt/gfr198.
- 5) Green H, Rahamimov R, Goldberg E, Leibovici L, Gafter U, Bishara J, 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):127-31. doi:10.1007/s10096-012-1727-2.
- 6) Coussement J, Scemla A, Abramowicz D, Nagler EV, Webster AC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2:CD011357. doi:10.1002/14651858.CD011357.pub2.
- 7) Coussement J, Maggiore U, Manuel O, Scemla A, López-Medrano F, Nagler EV, et al. Diagnosis and management of asymptomatic bacteriuria in kidney transplant recipients: a survey of current practice in Europe. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(9):1661-1668. doi:10.1093/ndt/gfy078.
- 8) 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):1263-70. doi:10.1111/ctr.12465.
- 9) van Delden C, Blumberg EA; AST Infectious Diseases Community of Practice. Multidrug resistant gram-negative bacteria in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9(Suppl 4):S27-34. doi:10.1111/j.1600-6143.2009.02890.x.
- 10) Kotagiri P, Chembolli D, Ryan J, Hughes PD, Toussaint ND. Urinary tract infections in the

first year post-kidney transplantation: potential benefits of treating asymptomatic bacteriuria. *Transplant Proc.* 2017;49(9):2070-2075. doi:10.1016/j.transproceed.2017.07.008.

- 11) 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):32-5.
- 12) Origüen J, López-Medrano F, Fernández-Ruiz M, Polanco N, Gutiérrez E, González E, *et al.* Should

asymptomatic bacteriuria be systematically treated in kidney transplant recipients? Results from a randomized controlled trial. *Am J Transplant.* 2016;16(10):2943-2953. doi:10.1111/ajt.13829.

- 13) Sabé N, Oriol I, Melilli E, Manonelles A, Bestard O, Polo C, *et al.* Antibiotic Treatment versus no treatment for asymptomatic bacteriuria in kidney transplant recipients: a multicenter randomized trial. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(6):ofz243. doi:10.1093/ofid/ofz243.

Recibido en su forma original: 2 de diciembre de 2019

En su forma corregida: 30 de enero de 2020

Aceptación final: 8 de marzo de 2020

Dr. Guillermo Fragale

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal, Hospital Universitario Austral, Buenos Aires, Argentina

ORCID: 0000-0002-6137-4140

e-mail: gfragale@cas.austral.edu.ar