

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Evaluación de una estrategia de detección y tratamiento
sistemático de la bacteriuria asintomática en receptores de
trasplante renal:
Ensayo clínico prospectivo, controlado y aleatorizado**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Julia Origüen Sabater

Director

**Francisco López Medrano
Rafael San Juan Garrido
José María Aguado García**

Madrid 2019

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

**Evaluación de una estrategia de detección y tratamiento
sistemático de la bacteriuria asintomática en receptores
de trasplante renal:**

Ensayo clínico prospectivo, controlado y aleatorizado

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Julia Origüen Sabater

Bajo la dirección de los doctores

Francisco López Medrano

Rafael San Juan Garrido

José María Aguado García

Madrid, 2018

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



Evaluación de una estrategia de detección y tratamiento sistemático de la bacteriuria asintomática en receptores de trasplante renal:

Ensayo clínico prospectivo, controlado y aleatorizado

A mis padres

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por entender su vida como un sacrificio constante por sus hijos. Por ponérmelo todo fácil. Porque soy muy consciente de que todos los éxitos académicos que pueda haber alcanzado en la vida son mérito suyo.

A mi madre, por tu preocupación constante, por decirme las cosas que no quiero oír, por tu ayuda, por todos los viajes a Madrid, por hacerte experta en temas de bricolaje, por nuestras tardes de compras, por ser tan buena yaya.

A mi padre, por todas las charlas y paseos que nos hemos dado (y que espero retomemos ahora cuando te jubiles), por todas las horas pasadas a mi lado mientras estudiaba, por todas las tardes de piscina, por llevarme y traerme donde fuera, por tu exigencia, por tu inteligencia, por saber de todo, por tu forma de ser.

A mi hermano, por tantas horas de juego, por descubrirme la buena música, por tu gran sonrisa, por los paseos por la montaña, por ser el tío “que más mola”.

A mis hijos, por venir al mundo para enseñarme lo que es el amor verdadero. A Nicolás, gracias por sorprenderme y hacerme sentir orgullosa día a día. Espero que siempre conserves esa curiosidad, ese afán por aprender, ese sentido del humor y seas capaz de encauzar tu competitividad para hacer cosas grandes en la vida y, sobre todo, para ser feliz. A Julia, doy gracias por disfrutar a diario de tu alegría, de tus besos, de tu fuerte carácter, de tu carisma. Porque tus recibimientos son lo mejor que existe en el mundo. Ojalá sigas diciéndome “te quiero muchísimo” todos los días de mi vida.

A David, gracias por acompañarme en este, ya largo, camino. Por soportar mis defectos. Por apoyarme. Por tu fortaleza. Por tu energía inagotable. Porque contigo me siento libre para ser yo misma.

A “mi familia de Madrid”, gracias por la ayuda, por cuadrar los horarios, por vuestro respetuoso apoyo, por vuestro cariño. A Juani, por los innumerables paseos y charlas. Por interesarte por mis cosas. Por ser mi tía adquirida.

Al Servicio de Medicina Interna del 12 de Octubre, no podía haber elegido un sitio mejor para formarme como médico, como internista y como persona.

A Ramón Costa, por ubicarme en la 13 izquierda donde fui muy feliz durante mis años de residencia. A Carlos González, mi primer adjunto, de quien aprendí mucha medicina, con quien siempre me sentí segura, valorada y apoyada.

A Antonio Pozuelo, Amelia Calle y todo el personal de la planta 13, a los que no nombro por no dejarme a nadie... muchas gracias por vuestra ayuda, por las risas, por el buen ambiente, por la confianza, por los consejos y por hacerme sentir “en casa” cada vez que volvía de mis rotaciones por otros servicios. A Yolanda, por ofrecer siempre un remanso de paz al que acudir, incluso años después de haber dejado el Servicio.

A mis residentes mayores por enseñarme, por protegerme, por ser mi ejemplo a seguir. A mis residentes pequeños por ser un estímulo constante para mejorar, por oír mis consejos y mis arengas. A mis coerres por su amistad y las muchas noches de juega en los congresos.

A José María Aguado, gracias por haberme concedido el privilegio de formar parte de la Unidad de Enfermedades Infecciosas, que empecé a querer en las sesiones de los jueves. Por tu ingenio, tu sentido del humor, tu capacidad para seguir al día, tu inagotable búsqueda de ideas originales que permitan avanzar en el conocimiento. Gracias por tu cariño, por lo bien que me has tratado todos estos años, por meterme la presión justa para llegar a los plazos y por compararme con Agustina “de Aragón”.

A Francisco, por ser el mejor ponente que conozco, por lo bien que ves a tus pacientes, por lo docente que eres, por ser una persona cabal, por no echarme nunca la bronca y

revisar puntualmente y sin protestar todos los documentos que te he enviado, siempre a ultimísima hora.

A Rafa, por tu apoyo, por tus consejos y sugerencias, siempre útiles, por considerarme “uno” más, por ser el mejor inventor de palabras en inglés, por todas las risas que nos hemos echado.

A Manolo, por tu carisma, tu ayuda con los pacientes, por estar siempre ahí para escuchar mis quejas y tonterías, por compartir conmigo los postres dobles. A Carlos Lumbreras, por hacerme tan fácil mi llegada a la Unidad, por tus consejos, por los muchos buenos momentos compartidos. A Ana García Reyne, gracias por animarme a hacer el Máster, por regalarme mi primer y mejor pendrive, por tu siempre desinteresada ayuda, por tus lecciones del SPSS, por tu amistad.

A Mario, por guiarme de la mano en mis primeros pasos en el mundo de la investigación, por estar ahí cuando le di al botón del primer envío de un artículo, por tus “pequeños cambios formales”, por tu paciencia, por tu increíble capacidad de trabajo y por tu brillante sentido del humor.

A Nerea, por tantos buenos ratos compartidos, por nuestras noches en el Appaloosa (Denver, Colorado). A Asun, por ser la mejor persona que conozco, por tu entusiasmo, por tu capacidad de sacrificio, por pedirme consejos, por ayudarme a meter datos, por las risas que nos echamos con Mario en Berlín, por ser mi amiga. A Alejandra, por adoptar el término “gineceo” para nuestro “laboratorio de ideas”, por contarme tu vida y saber todo de la mía, por tus consejos, por tus fallidas clases de inglés. A Elena, por tu simpatía y por tener siempre una palabra amable para todos. A Laura, por ayudarme a meter datos a toda velocidad, por escucharme, por los recuerdos de Viena. A María, por entrar en la Unidad como un rayo de luz entra por la ventana, por tu sonrisa, por tu verborrea, por descubrirme el Caravan, por tu amistad. A los becarios masculinos de la Unidad: Juan, Tiago, Guillermo, gracias por los buenos momentos compartidos.

A Tamara y Patricia, núcleo duro del “gineceo”, por tantas y tantas conversaciones sobre todo tipo de temas, por saberlo todo las unas de las otras, por el ambientazo que hemos creado en “la sexta”, por los karaokes pasados y los que están por venir, por vuestra ayuda y apoyo, por lo muchísimo que os echo de menos.

A todos los miembros del Servicio de Microbiología, por recibirme siempre con una sonrisa y resolver mis dudas, en especial a M^a Ángeles y a Jenny, por ayudarme siempre que lo he necesitado.

A los integrantes de la Coordinación de Trasplante y de la Consulta de Trasplante Renal, en especial al Dr. Amado Andrés por su ayuda con este trabajo y con muchos otros.

A mis actuales compañeros del Servicio de Urgencias, gracias por acogerme con tanto cariño, por vuestro trabajo incansable y poco valorado, por ser los mejores médicos del hospital.

A los pacientes y sus familiares, verdaderos protagonistas de esta Tesis, en ocasiones grandes sufridores, que llevan con estoicismo y muchos, con una sonrisa, la tremenda carga que supone una enfermedad crónica. Sirva este trabajo para avanzar en el objetivo de ofrecerles la mejor atención posible.



Informe del Director de la Tesis Doctoral

<i>DATOS DE LA TESIS DOCTORAL</i>	
<i>Nombre del Doctorando</i>	Julia Origüen Sabater
<i>Título de la Tesis</i>	<i>Evaluación de una estrategia de detección y tratamiento sistemático de la bacteriuria asintomática en receptores de trasplante renal: Ensayo clínico prospectivo, controlado y aleatorizado</i>
<i>Facultad o Centro</i>	Facultad de Medicina

<i>DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL</i>	
<i>Nombre Completo</i>	José María Aguado García
<i>Centro al que pertenece en la actualidad</i>	Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Hospital Universitario 12 de Octubre.
<i>D. N. I/Pasaporte</i>	01092365A
<i>e-mail</i>	jaguadog1@gmail.com

	<i>VALORACIÓN DE LA TESIS</i>			
	<i>Muy Buena</i>	<i>Buena</i>	<i>Suficiente</i>	<i>Deficiente</i>
<i>Originalidad</i>	X			
<i>Definición Objetivos</i>	X			
<i>Metodología</i>	X			
<i>Relevancia Resultados</i>	X			
<i>Discusión / Conclusiones</i>	X			

INFORME (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

En este trabajo de investigación se evaluó, a través de un ensayo clínico prospectivo y aleatorizado, cuál es la pertinencia de tratar o no la bacteriuria asintomática en receptores de un trasplante renal. El diseño del ensayo fue riguroso. La metodología aplicada correcta. Los métodos estadísticos adecuados. Los resultados aportan una información muy relevante y se expresan de forma clara y extremadamente detallada. Las conclusiones se exponen concisamente y revelan que no es necesaria la evaluación sistemática de la presencia de bacteriuria en estos pacientes, ni el tratamiento de cada uno de estos episodios.

Los resultados de este trabajo de investigación son muy relevantes desde el punto de vista clínico y contribuirán a reducir el uso innecesario de antibióticos en esta población, que tiene un alto riesgo de adquirir infecciones por bacterias multirresistentes.

El trabajo de investigación corrobora la capacidad investigadora de la doctorando y, en mi opinión, la capacita sobradamente para optar al grado de Doctor en Medicina.

Madrid, a 24 de Septiembre de 2018

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'José María Aguado', written over a diagonal line that extends from the bottom left towards the top right.

Fdo.: José María Aguado

Este impreso deberá entregarse a la Comisión Académica responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral, con el fin de que se incluya junto con la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la aprobación, si procede, y designación del Tribunal que ha de juzgar la Tesis Doctoral en el acto de defensa.



Informe del Director de la Tesis Doctoral

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre del Doctorando	Julia Origüen Sabater
Título de la Tesis	<i>Evaluación de una estrategia de detección y tratamiento sistemático de la bacteriuria asintomática en receptores de trasplante renal: Ensayo clínico prospectivo, controlado y aleatorizado</i>
Facultad o Centro	Facultad de Medicina

DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre Completo	Francisco López Medrano
Centro al que pertenece en la actualidad	Hospital Universitario 12 de Octubre Facultad de Medicina Universidad Complutense de Madrid
D.N.I/Pasaporte	02529508z
e-mail	fmedrano@yahoo.es

	VALORACIÓN DE LA TESIS			
	Muy Buena	Buena	Suficiente	Deficiente
Originalidad	X			
Definición Objetivos	X			
Metodología	X			
Relevancia Resultados	X			
Discusión / Conclusiones	X			

INFORME (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

La Doctoranda ha desarrollado para su Tesis Doctoral un estudio prospectivo, comparativo y aleatorizado que pretende contestar una pregunta de evidente relevancia clínica en la atención a los portadores de trasplante renal. Su trabajo se ha desarrollado aplicando el método científico, de manera adecuada a la hipótesis planteada. Los resultados se presentan de manera ordenada y la conclusión extraída se adecua a la hipótesis inicial y a los resultados obtenidos. La discusión se ciñe a los objetivos y facilita la interpretación de los resultados. En mi opinión, se trata de un estudio de

calidad que cumple las expectativas para ser presentado como trabajo de investigación para la obtención del título de Doctor.

Madrid, a 24 de Septiembre de 2018

Fdo.:

A handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping loops and strokes, positioned below the 'Fdo.:' label.

Este impreso deberá entregarse a la Comisión Académica responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral, con el fin de que se incluya junto con la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la aprobación, si procede, y designación del Tribunal que ha de juzgar la Tesis Doctoral en el acto de defensa.



Informe del Director de la Tesis Doctoral

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre del Doctorando	Julia Origüen Sabater
Título de la Tesis	<i>Evaluación de una estrategia de detección y tratamiento sistemático de la bacteriuria asintomática en receptores de trasplante renal: Ensayo clínico prospectivo, controlado y aleatorizado</i>
Facultad o Centro	Facultad de Medicina

DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre Completo	RAFAEL SAN JUAN GARRIDO
Centro al que pertenece en la actualidad	<i>Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid</i>
D. N. I./Pasaporte	33516934T
e-mail	rafasjg@yahoo.es

	VALORACIÓN DE LA TESIS			
	<i>Muy Buena</i>	<i>Buena</i>	<i>Suficiente</i>	<i>Deficiente</i>
Originalidad	X			
Definición Objetivos	X			
Metodología		X		
Relevancia Resultados	X			
Discusión / Conclusiones	X			

INFORME (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

La doctoranda ha desarrollado su trabajo de investigación aplicando el método científico de manera estricta y cumpliendo los principios éticos de investigación clínica. La hipótesis es original, parte de preguntas planteadas de forma estricta desde la práctica clínica, con unos objetivos bien definidos. La metodología es la adecuada para el tipo de estudio planteado. Los hallazgos encontrados son relevantes desde el punto de vista clínico y la presentación de los mismos es limpia y precisa. Las conclusiones extraídas son acordes con las hipótesis planteadas. Finalmente, la redacción del manuscrito es correcta y fácilmente comprensible para el lector. En nuestra opinión se trata de un estudio riguroso por el que puede optar al Grado de Doctor

Madrid, a 24 de septiembre de 2018

Fdo.:

Este impreso deberá entregarse a la Comisión Académica responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral, con el fin de que se incluya junto con la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la aprobación, si procede, y designación del Tribunal que ha de juzgar la Tesis Doctoral en el acto de defensa.

ÍNDICES

ÍNDICE GENERAL

1. RESUMEN / ABSTRACT	20
2. ABREVIATURAS	25
3. INTRODUCCIÓN	28
3.1 Trasplante renal. Pronóstico y potenciales amenazas	29
3.2 Técnica quirúrgica	32
3.3 Complicaciones postquirúrgicas	33
3.4 La inmunosupresión como factor de riesgo para infecciones bacterianas	36
3.4.1 <i>El sistema inmune en la defensa contra la infección bacteriana.</i>	
3.4.2 <i>La inmunidad innata en la defensa contra la ITU.</i>	
3.4.3 <i>Tipos de inmunosupresores utilizados en nuestra población de estudio.</i>	
3.4.4 <i>Inmunosupresión en el TR.</i>	
3.4.5 <i>Factores específicos de inmunosupresión que condicionan aumento del riesgo de infección bacteriana en el TR.</i>	
3.5 Las infecciones urinarias en el trasplante renal	42
3.5.1 <i>Definiciones:</i>	
3.5.2 <i>Magnitud del problema.</i>	
3.5.3 <i>Impacto de las ITU sobre la función del injerto.</i>	
3.5.4 <i>Consecuencias de las ITU en la nueva era de la multirresistencia.</i>	
3.5.5 <i>Factores de riesgo para desarrollar ITU en receptores de un TR.</i>	
3.6 Bacteriuria asintomática: ¿factor de riesgo o marcador de riesgo?	51
3.6.1 <i>Evidencia sobre el manejo de la BA en poblaciones con alta prevalencia.</i>	
3.6.2 <i>Situaciones con evidencia a favor del cribado y tratamiento de la BA.</i>	
3.6.3 <i>La BA en receptores de TR.</i>	
3.7 Limitaciones de estudios previos	56
Justificación de la presente investigación.	
4. HIPÓTESIS	58
5. OBJETIVOS	60
5.1 Objetivo general	61
5.2 Objetivos específicos	61
6. PACIENTES Y MÉTODOS	63
6.1 Ámbito de realización del estudio	64
6.2 Diseño del estudio	65
6.3 Registro del estudio	65
6.4 Cálculo del tamaño muestral	65
6.5 Pacientes y período del estudio	66

6.6	Aleatorización y enmascaramiento. -----	67
6.7	Diseño del estudio e intervención. -----	68
6.8	Objetivos de estudio y seguimiento. -----	71
	6.8.1 <i>Objetivo principal</i>	
	6.8.2 <i>Objetivos secundarios</i>	
6.9	Análisis de los datos. -----	73
6.10	Pautas de inmunosupresión y profilaxis. -----	74
	6.10.1 <i>Tratamiento inmunosupresor de inducción.</i>	
	6.10.2 <i>Tratamiento inmunosupresor de mantenimiento.</i>	
	6.10.3 <i>Regímenes de profilaxis antiinfectiva</i>	
6.11	Procedimiento quirúrgico-----	76
6.12	Variables de estudio. Definiciones. -----	77
	6.12.1 <i>Variables recogidas.</i>	
	6.12.2 <i>Definiciones de estudio.</i>	
6.13	Métodos microbiológicos. -----	85
6.14	Aspectos éticos. -----	86
6.15	Análisis estadístico. -----	86
7.	RESULTADOS. Disposición de los pacientes y características basales. -----	88
7.2	Eventos ocurridos desde el trasplante hasta el inicio del reclutamiento-----	92
7.3	Inclusión y seguimiento-----	96
	7.3.1 <i>Seguimiento postrasplante.</i>	
	7.3.2 <i>Seguimiento post-reclutamiento.</i>	
7.4	Episodios de rechazo ocurridos durante el seguimiento-----	98
7.5	Cumplimiento del protocolo de estudio-----	100
7.6	Análisis de los episodios de BA-----	101
7.7	Objetivos del estudio-----	120
	7.7.1 <i>Objetivo principal.</i>	
	7.7.2 <i>Objetivos secundarios.</i>	
7.8	Efectos adversos-----	135
8.	DISCUSIÓN -----	137
9.	COROLARIO -----	146
10.	CONCLUSIÓN -----	149
11.	REFERENCIAS -----	152
12.	ANEXOS -----	166

ÍNDICE DE TABLAS

- **Tabla 1.** Características demográficas y clínicas basales de la población por IdT-----90
- **Tabla 2.** Características relacionadas con el TR de la población por IdT----- 91
- **Tabla 3.** Características relacionadas con el post-trasplante de la población por IdT-----93
- **Tabla 4.** Características clínicas y microbiológicas de los episodios de ITU-----95
en los dos primeros meses postrasplante (previo a la inclusión en el estudio).
- **Tabla 5.** Bacterias MR aisladas en la población por IdT en los 2 primeros----- 96
meses post-trasplante.
- **Tabla 6.** Detalles del seguimiento de la población por IdT-----98
- **Tabla 7.** Características de los episodios de rechazo en ambos grupos de estudio-----99
- **Tabla 8.** UC realizados y episodios de BA detectados en la población de estudio-----102
- **Tabla 9.** Episodios de BA del total de la cohorte, desglosados por microorganismo-----103
- **Tabla 10.** Comparación entre la distribución por microorganismo de los episodios----- 103
de BA de cada uno de los grupos de estudio.
- **Tabla 11.** Características clínicas y microbiológicas de los episodios de BA de-----104
los pacientes asignados al grupo control que recibieron tratamiento antibiótico.
- **Tabla 12.** Detalle de los 131 ciclos de tratamiento antibiótico administrados-----105
para los episodios de BA en los pacientes asignados al grupo de tratamiento.
- **Tabla 13.** Tasa de curación bacteriológica de los diferentes antibióticos-----111
utilizados para el tratamiento de la BA en el grupo de tratamiento.
- **Tabla 14.** Distribución de los ciclos de antibiótico utilizados como tratamiento-----113
de la BA en el grupo de intervención en función de su duración.
- **Tabla 15.** Resultado del UC de control en función del microorganismo responsable-----114
de la BA (episodios tratados en ambos grupos de estudio).
- **Tabla 16.** Detalle de los 13 episodios de BA por *E. coli* BLEE que recibieron-----117
tratamiento en ambos grupos de estudio y resultado del correspondiente UC de control.
- **Tabla 17.** Detalle de los 11 episodios de BA por *K. pneumoniae* BLEE-----117
que recibieron tratamiento en ambos grupos de estudio y resultado del
correspondiente UC de control.

- **Tabla 18.** Resultado del siguiente UC en función del microorganismo responsable----- 118
de la BA (episodios no tratados en ambos grupos de estudio).
- **Tabla 19.** Objetivos del estudio en la población por IdT-----121
- **Tabla 20.** Objetivos del estudio en la población PP-----122
- **Tabla 21.** Objetivos del estudio en la población PP modificado-----123
- **Tabla 22.** Características clínicas y microbiológicas de los episodios de PNA-----128
que ocurrieron durante el período de estudio.
- **Table 23.** Características clínicas y microbiológicas de los episodios-----131
de ITU bajo que ocurrieron durante el período de estudio.
- **Tabla 24.** Características clínicas de los episodios de rechazo agudo-----133
diagnosticados en los pacientes que desarrollaron el objetivo primario del estudio.

ÍNDICE DE FIGURAS:

- **Figura 1.** Mortalidad anual en pacientes en terapias de sustitución renal-----29
y pacientes trasplantados. Registro español de enfermos renales.
- **Figura 2.** Mortalidad anual ajustada por edad y tipo de tratamiento.----- 30
Registro español de enfermos renales.
- **Figura 3.** Informe de la ONT: TR realizados en España (datos históricos)-----30
- **Figura 4.** Esquema de un TR heterotópico con anastomosis vascular----- 33
a los vasos ilíacos externos y reimplantación ureteral según técnica
de Leadbetter-Politano, a la izquierda, en fosa ilíaca derecha y a la
derecha, en fosa ilíaca izquierda. Tomado de Gutiérrez del Pozo, R. et al.
- **Figura 5.** Cronograma de seguimiento de visitas de estudio----- 68
- **Figura 6.** Esquema de tratamiento de los episodios de-----70
BA en el grupo de intervención.
- **Figura 7.** Esquema del diseño del estudio-----72
- **Figura 8.** Esquema de los posibles resultados del UC de control----- 84
tras tratamiento o no tratamiento del episodio de BA.
- **Figura 9.** Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio-----89
- **Figura 10.** Esquema de los pacientes incluidos en los distintos-----101
análisis realizados.
- **Figura 11.** Distribución de los resultados del UC de control entre los-----107
episodios de BA tratados y no tratados en los dos grupos de estudio.
- **Figura 12.** Distribución de los resultados del UC de control entre los-----108
episodios de BA tratados y no tratados en toda la población de estudio.
- **Figura 13.** Resultado del UC de control de los 131 episodios de BA grupo-----110
de tratamiento que recibieron antibiótico en función del agente utilizado
(en números absolutos).

- **Figura 14.** Resultado del UC de control de los 131 episodios de BA-----112
grupo de tratamiento que recibieron antibiótico en función del agente
utilizado (en porcentaje).
- **Figura 15.** Distribución de los ciclos de antibiótico utilizados como----- 113
tratamiento de la BA en el grupo de intervención en función de su duración.
- **Figura 16.** Resultado del UC de control en función del microorganismo----- 115
responsable de la BA (episodios tratados en ambos grupos de estudio).
- **Figura 17.** Resultado del UC de control en función del microorganismo----- 119
responsable de la BA (episodios no tratados en ambos grupos de estudio).
- **Figura 18.** Distribución por microorganismo de las bacterias----- 136
multirresistentes aisladas en la población por IdT tras la aleatorización.

1. RESUMEN

RESUMEN

Introducción y objetivos: Las infecciones del tracto urinario (ITU) constituyen la complicación infecciosa más frecuente en trasplantados renales. Estudios realizados en la década de 1970 demostraron un descenso en la tasa de pielonefritis aguda (PNA) en mujeres embarazadas cuando se aplicó una estrategia de cribado y tratamiento de la bacteriuria asintomática (BA), por lo que se consideró que esta práctica podría ser beneficiosa si se aplicaba a otros grupos de riesgo. Aunque ensayos posteriores realizados en poblaciones de alto riesgo fueron proporcionando evidencia suficiente como para desaconsejar el tratamiento de la BA, la falta de estudios de calidad en receptores de trasplante renal (TR) no ha permitido hasta la fecha establecer recomendaciones claras, por lo que continúa siendo controvertida la indicación de tratamiento en estos pacientes. Se llevó a cabo un estudio comparativo, aleatorizado, abierto y paralelo para comprobar, en la práctica clínica, la viabilidad y beneficios de la búsqueda y tratamiento antibiótico sistemático de todos los episodios de BA durante los dos primeros años postrasplante.

Material y métodos: A los pacientes que recibieron un TR entre enero de 2011 y diciembre de 2013 en el hospital Universitario “12 de Octubre” se les realizaron urocultivos (UC) de forma sistemática en busca de BA. Durante los dos primeros meses postrasplante todos los episodios fueron tratados. A partir de ese momento, los pacientes fueron asignados de forma aleatorizada al grupo de tratamiento (terapia antibiótica sistemática de todos los episodios de BA) o grupo control (no tratamiento de la BA). El agente antibiótico se eligió en función del antibiograma. Se siguió a los pacientes durante los primeros dos años postrasplante o hasta su muerte, pérdida del injerto o desarrollo de PNA, si se produjo antes (mediana de seguimiento 24 meses). El objetivo primario fue la incidencia de PNA. Los objetivos secundarios fueron la incidencia de infección del tracto urinario bajo, infección por *Clostridium difficile*, colonización /infección por bacterias multirresistentes (BMR), pérdida del injerto y mortalidad por todas las causas al año y a los dos años postrasplante. También se evaluaron las diferencias en la función renal a largo plazo, medida por la tasa de filtrado glomerular estimado (FGe) a los 12 y 24 meses postrasplante. Los criterios de exclusión fueron mujeres embarazadas, la presencia de catéter ureteral doble J o sonda vesical en el momento de la aleatorización, la presencia de un trasplante de páncreas-riñón y el fallecimiento o pérdida del injerto en los primeros dos meses postrasplante.

Resultados: Se incluyeron 112 pacientes (53 en el grupo de tratamiento y 59 en el grupo control), que desarrollaron 439 episodios de BA. No hubo diferencias significativas

entre ambos grupos en cuanto al sexo, comorbilidad y características del trasplante. Como la proporción de pacientes que cumplieron el protocolo de forma estricta fue del 49% (26/53) en el grupo de tratamiento y del 85% (50/59) en el grupo control, se estableció un análisis por protocolo modificado, evaluándose en el grupo de tratamiento a aquellos pacientes que habían recibido tratamiento para al menos el 66,67% de todos los episodios de BA (36 pacientes). No hubo diferencias en la incidencia de PNA en el análisis por “intención de tratar” [7,5% (4/53) en el grupo de intervención vs. 8,4% (5/59) en el grupo control; P-valor=1,00], “por protocolo” [1/26 vs. 4/50; P-valor=0,65] o “por protocolo modificado” [2/36 vs. 4/50; P-valor=1,00]. Tampoco hubo diferencias en los objetivos secundarios en ninguno de los tres análisis. Sólo el 3,6% (16/439) de los episodios de BA que se registraron en la cohorte fueron seguidos de una ITU causada por el mismo microorganismo con el mismo perfil de susceptibilidad a antimicrobianos. Por otro lado, tan sólo un tercio de los episodios de PNA fueron precedidos de BA por el mismo microorganismo, con un intervalo de tiempo variable entre ambos eventos (rango intercuartílico: 3,8-42,0 días). Tras la administración de terapia antimicrobiana efectiva, un 47,6% (68/143) de los episodios de BA tratados fueron seguidos de un UC de control estéril y un 14% (20/143) de BA causada por otro microorganismo, mientras que un 41,2% (122/296) de los episodios de BA que permanecieron sin tratar aclararon espontáneamente (33,1% fueron seguidos de UC estéril y 8,1% de BA causada por otro microorganismo).

Conclusiones: En la práctica clínica, el cribado y tratamiento antimicrobiano sistemático de los episodios de BA más allá de los 2 meses postrasplante, no se asocia con ningún beneficio aparente en receptores de un TR.

SUMMARY

Introduction and objectives: Urinary tract infections (UTI) are the most common infectious complication in kidney transplant (KT) recipients. Studies conducted in the 1970s showed a decrease in the rate of acute pyelonephritis (APN) in pregnant women when a strategy of screening and treatment of asymptomatic bacteriuria (AB) was applied, so it was considered that this practice could be beneficial if it was applied to other risk groups. Although subsequent trials in high-risk populations have provided sufficient evidence to discourage the treatment of AB, the lack of quality studies in KT recipients has not allowed to establish clear recommendations to date, so the indication of treatment for AB in these patients remains controversial. A comparative, randomized, open and parallel study was carried out to verify, in clinical practice, the feasibility and benefits of systematic search and antibiotic treatment of all AB episodes during the first two years after transplantation.

Material and methods: Patients who received a KT between January 2011 and December 2013 at the University Hospital "12 de Octubre" underwent urine cultures (UC) in a systematic way in search of AB. During the first two months after transplantation all episodes were treated. From that moment on, patients were randomly assigned to the treatment group (systematic antibiotic therapy of all episodes of AB) or control group (no treatment of AB). Antibiotic agent was chosen according to the antibiogram. Patients were followed during the first two years post-transplant or until their death, graft loss or development of APN, if it occurred before (median follow-up 24 months). The primary objective was the incidence of APN. The secondary objectives were the incidence of low urinary tract infection, Clostridium difficile infection, colonization / infection by multiresistant bacteria (MRB), graft loss and all-cause mortality at one year and two years after transplantation. Differences in long-term renal function were also evaluated and measured by the estimated glomerular filtration rate (eGFR) at 12 and 24 months post-transplant. The exclusion criteria were pregnant women, the presence of double J ureteral catheter or bladder catheter at the time of randomization, the presence of a pancreas-kidney transplant and the death or graft loss in the first two months after transplantation.

Results: 112 patients were included (53 in the treatment group and 59 in the control group), who developed 439 episodes of AB. There were no significant differences between both groups in terms of sex, comorbidity and characteristics of the transplant. As the proportion of patients who strictly complied with the protocol was 49% (26/53) in the treatment group and 85% (50/59) in the control group, a modified protocol analysis was established. Those patients who had received treatment for at least 66.67% of all

episodes of AB were included in this analysis (36 patients). There were no differences in the incidences of APN in the "intention to treat" analysis [7.5% (4/53) in the intervention group vs. 8.4% (5/59) in the control group; P-value = 1.00], "per protocol" analysis [1/26 vs. 4/50; P-value = 0.65] or "modified per protocol" analysis [2/36 vs. 4/50; P-value = 1.00]. There were also no differences in the secondary objectives in any of the three analysis. Only 3.6% (16/439) of the episodes of AB that were registered in the cohort were followed by an UTI caused by the same microorganism with the same profile of antimicrobial susceptibility. On the other hand, only one third of the episodes of APN were preceded by AB by the same microorganism, with a variable time interval between both events (interquartile range: 3.8-42.0 days). After administration of effective antimicrobial therapy, 47.6% (68/143) of the treated episodes of AB were followed by a sterile control UC and 14% (20/143) of them were followed by AB caused by another microorganism, while 41.2% (122/296) of the episodes of AB that remained untreated cleared spontaneously (33.1% were followed by sterile UC and 8.1% by AB caused by another microorganism).

Conclusions: In a real clinical setting, systematic surveillance and treatment of AB episodes beyond 2 months after transplantation was not associated to any apparent benefit in KT recipients.

2. ABREVIATURAS

ADN:	ácido desoxirribonucleico
ARN:	ácido ribonucleico
ATG:	globulina antitumoral
BA:	bacteriuria asintomática
BGN:	bacilos Gram negativos
BMR:	bacterias multirresistentes
CLSI:	<i>Clinical and Laboratory Standard Institute</i>
CMV:	citomegalovirus
DE:	desviación estándar
EUCAST:	<i>European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing</i>
FDA:	<i>Food and Drug Administration</i>
FGe:	Filtrado glomerular estimado
HLA:	antígeno humano leucocitario
IDSA:	<i>Infectious Diseases Society of America</i>
IdT:	intención de tratar
IG:	inmunoglobulina
IL:	interleuquina
ITU:	infección del tracto urinario
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcome</i>
MDRD-4:	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i> con 4 variables
mTOR:	(mammalian Target of Rapamycin) diana de rapamicina en células de mamífero.
NIH:	<i>National Institutes of Health</i>
NLM:	<i>National Library of Medicine</i>
OR:	odds ratio
PAMP:	<i>(Pathogen Associated Molecular Pattern)</i> patrones moleculares asociados a patógenos

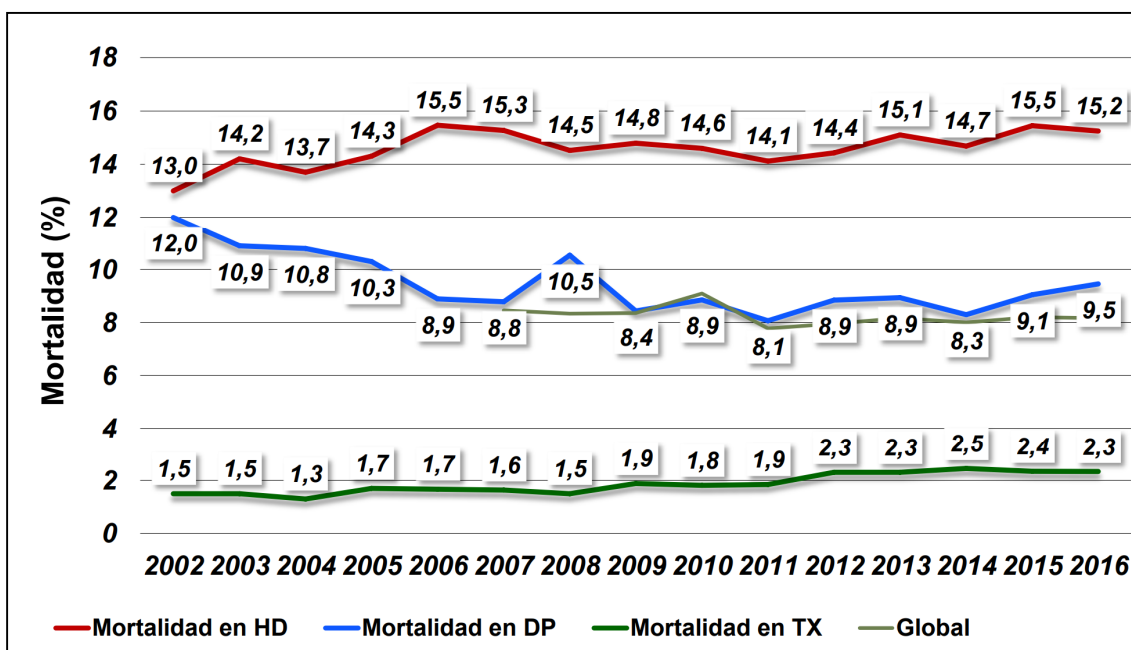
PCR:	proteína C reactiva
PNA:	pielonefritis aguda
PP:	por protocolo
PPm:	por protocolo modificado
TLR:	<i>toll-like receptor</i>
TR:	trasplante renal
UC:	urocultivo
UCI:	unidad de cuidados intensivos
UFC:	unidades formadoras de colonias.

3. INTRODUCCIÓN

3.1. Trasplante renal. Pronóstico y potenciales amenazas.

El trasplante renal (TR) sigue constituyendo la mejor opción terapéutica para los pacientes con enfermedad renal terminal. Un TR realizado con éxito supone una importante mejora en la calidad de vida del paciente y, como se puede apreciar en las **figuras 1 y 2** [1], también una reducción en la mortalidad, en comparación con las terapias sustitutivas renales disponibles.

Figura 1. Mortalidad anual en pacientes en terapias de sustitución renal y pacientes trasplantados. Registro español de enfermos renales.



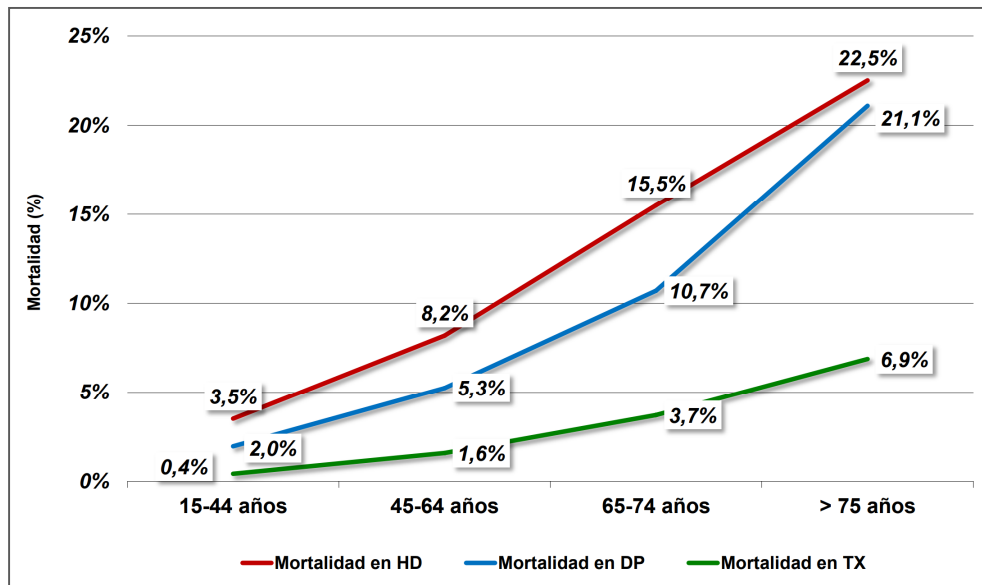
HD: hemodiálisis, DP: diálisis peritoneal, TX: trasplante.

Tomado de: Informe de diálisis y trasplante 2016. Registro español de enfermos renales. Presentación para el XLVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nefrología. 6-9 octubre 2017. Burgos.

En la actualidad se realizan en España unos 2.500 TR anuales, siendo la de Madrid una de las Comunidades Autónomas con mayor actividad trasplantadora (**Figura 3**) [2]. Los avances realizados en los últimos años en las técnicas quirúrgicas y en los fármacos inmunosupresores han propiciado una mejora en los resultados globales, alcanzando

una supervivencia del injerto renal próxima al 90% tras el primer año y en torno al 70% a los 5 años. La mortalidad de los receptores de TR es inferior al 5% anual [3].

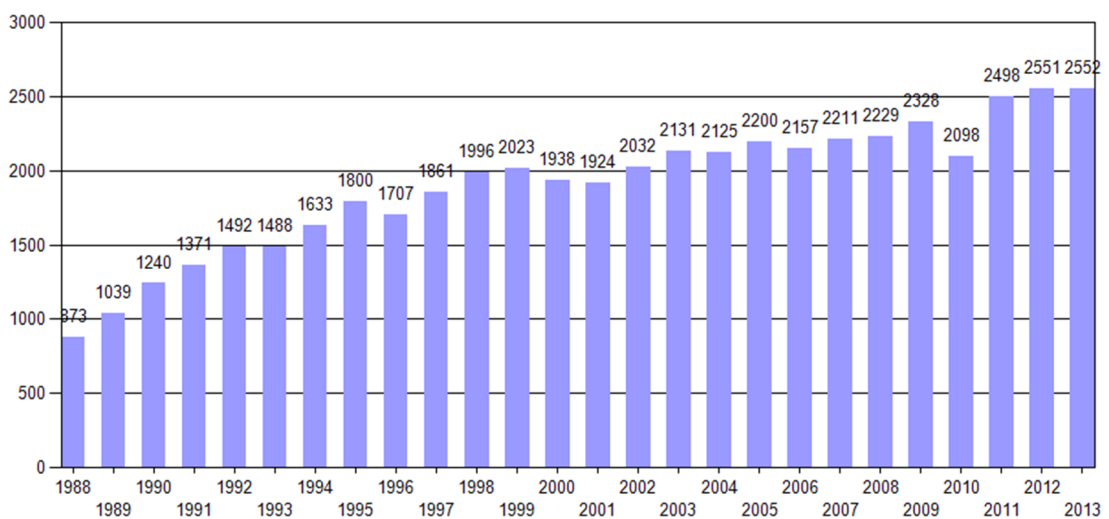
Figura 2. Mortalidad anual ajustada por edad y tipo de tratamiento. Registro español de enfermos renales.



HD: hemodiálisis, DP: diálisis peritoneal, TX: trasplante.

Tomado de: Informe de diálisis y trasplante 2016. Registro español de enfermos renales. Presentación para el XLVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nefrología. 6-9 octubre 2017. Burgos.

Figura 3. Informe de la ONT: TR realizados en España (datos históricos).



Además de los espectaculares avances en las terapias inmunosupresoras (con la consiguiente disminución en las tasas de rechazo del injerto) y del perfeccionamiento de las técnicas quirúrgicas, el uso generalizado de profilaxis antimicrobiana en los períodos y pacientes de alto riesgo, ha permitido reducir drásticamente las infecciones oportunistas por microorganismos anteriormente responsables de una alta morbimortalidad, como es el caso de citomegalovirus (CMV) o de *Pneumocystis jirovecii* [4, 5].

Muchas de las actuales líneas de investigación en el campo de la inmunología y los trasplantes están encaminadas a encontrar la forma de ajustar la inmunosupresión de forma individualizada, con lo que es posible que en los próximos años se consiga disminuir todavía más el riesgo de infecciones oportunistas y otros fenómenos asociados a la sobreinmunosupresión, como los síndromes linfoproliferativos postrasplante y los tumores de órgano sólido.

Sin embargo, las bacterias convencionales se han convertido en el problema infeccioso más importante en los receptores de un trasplante de órgano sólido y actualmente han sobrepasado a las infecciones asociadas a la inmunosupresión, constituyendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en esta población [6]. Al igual que el resto de pacientes que precisan entrar en contacto con el medio hospitalario, los pacientes trasplantados se enfrentan a un nuevo peligro: la multirresistencia [7-11]. En los últimos años, las bacterias multirresistentes (BMR) y extremadamente resistentes se han diseminado rápidamente por todo el mundo, constituyendo una amenaza global [12]. El problema de la multirresistencia es principalmente preocupante en bacilos Gram-negativos (BGN), pues es en este grupo de microorganismos en los que se acumulan más mecanismos de resistencias y para los que la reserva de antibióticos efectivos es menor [13].

En los pacientes con trasplante de órgano sólido concurren muchos de los factores que predisponen a las infecciones por BGN multirresistentes: contacto con el medio

hospitalario, exposición a antibióticos, inmunosupresión, cirugía reciente, estancia en unidades de cuidados intensivos (UCI), uso de catéteres urinarios... [8, 14-17]. Las BMR son responsables de infecciones potencialmente más graves y con mayor mortalidad en los pacientes inmunosuprimidos, debido al mayor riesgo de producir bacteriemia y sepsis [18, 19]. Además, los antibióticos utilizados para tratar estos microorganismos suelen ser de eficacia subóptima y presentan con frecuencia toxicidad renal, por lo que pueden poner en peligro la función del injerto renal [20-22].

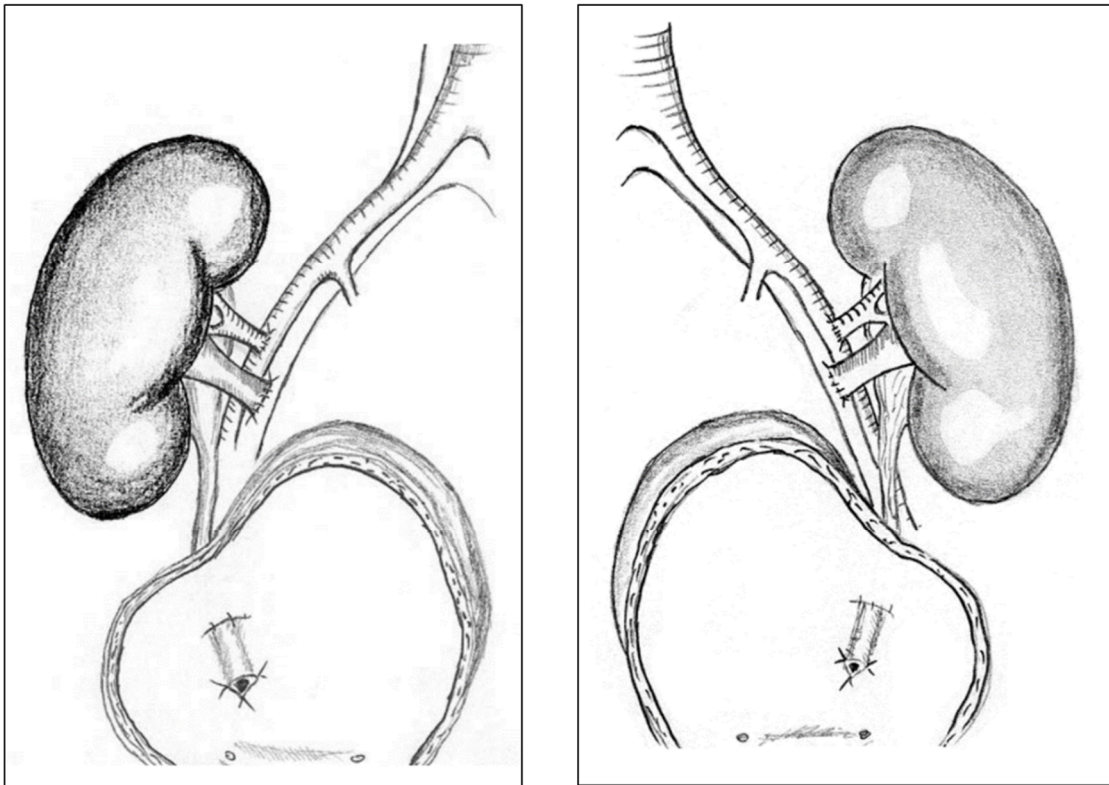
Por todo ello, las medidas para reducir y prevenir las infecciones bacterianas en los pacientes trasplantados deben ser una prioridad, pues constituyen hoy día el verdadero enemigo a combatir en los programas de trasplante y pueden poner en riesgo la función del injerto y la vida de nuestros pacientes.

3.2. Técnica quirúrgica.

La técnica quirúrgica más utilizada, es la colocación del riñón a trasplantar en la fosa ilíaca derecha por vía extraperitoneal [23]. Se disecciona la vena ilíaca externa, ligando los vasos linfáticos y se anastomosa la vena renal con la vena ilíaca externa de forma término-lateral. La anastomosis arterial se suele hacer con la ilíaca externa, por ser el lugar donde existen menos placas de ateroma, lo que se comprueba por palpación. Se realiza anastomosis también término-lateral de la arteria renal a la arteria ilíaca externa. Por último, se procede a la reconstrucción de la vía urinaria a través de una ureteroneocistostomía antirreflujo, de la que existen varias técnicas intra o extravesicales. Se suele colocar el injerto en fosa ilíaca izquierda cuando está ocupada la derecha, o cuando existe una patología, habitualmente vascular, que lo contraindique.

Figura 4. Esquema de un TR heterotópico con anastomosis vascular a los vasos ilíacos externos y reimplantación ureteral según técnica de Leadbetter-Politano, a la izquierda,

en fosa ilíaca derecha y a la derecha, en fosa ilíaca izquierda. Tomado de Gutiérrez del Pozo, R. *et al* [23].



3.3. Complicaciones postquirúrgicas:

PRECOCES: se suelen diagnosticar en la primera semana postrasplante [24].

- *Abscesos en la pared*: los factores de riesgo son la obesidad, diabetes y edad avanzada del receptor, la existencia de hematoma y la sobreinmunosupresión. Pueden prevenirse reduciendo al mínimo la electrocoagulación y utilizando drenaje aspirativo subcutáneo en los pacientes obesos. Un absceso superficial puede tratarse con una apertura simple de la herida, mientras que un absceso profundo requiere drenaje quirúrgico.
- *Hemorragia*: los factores de riesgo son el uso de antiagregantes, una mala cirugía del banco, la existencia de múltiples arterias renales, la biopsia renal y el rechazo hiperagudo. Si el hematoma es extenso o existe una hemorragia activa

- requiere drenaje quirúrgico. Tras el drenaje debe comprobarse la anastomosis ureterovesical y puede colocarse un doble J.
- *Hematuria*: si se produce tras una biopsia del trasplante hay que descartar una fístula arteriovenosa que puede requerir embolización percutánea selectiva.
 - *Hernia quirúrgica*: los factores de riesgo comprenden obesidad, diabetes, hematoma, rechazo y tratamiento con inhibidores de m-TOR (*mammalian target of rapamycin*).
 - *Fístulas urinarias*: son la complicación precoz más frecuente. Aparecen en el 3-5% de los casos en los que no se ha utilizado un catéter ureteral doble J. La causa más frecuente es una necrosis isquémica del uréter. Cuando es posible localizar la fístula, se intenta el tratamiento conservador colocando una nefrostomía o una sonda vesical y la colocación de una endoprótesis en doble J. La reimplantación de endoprótesis es posible cuando la necrosis es muy distal y el uréter es suficientemente largo. De lo contrario, se realiza una anastomosis ureteroureteral utilizando el uréter original del paciente. Las fístulas vesicales pueden tratarse con una sonda suprapúbica o transuretral. Las fístulas caliciales pueden tratarse con colocación de un doble J y una sonda vesical, aunque en la mayoría de los casos se requiere una nefrectomía polar.
 - *Trombosis arterial*: afortunadamente, la incidencia es baja. Los factores de riesgo son: aterosclerosis, rotura no identificada de la íntima, técnica deficiente de sutura, plegamiento cuando la arteria es más larga que la vena o la anastomosis se coloca incorrectamente y arterias múltiples. Debe sospecharse en caso de fallo primario del injerto o anuria súbita. Para el tratamiento puede realizarse una trombectomía radiológica de forma urgente en las 12 primeras horas, pero la tolerancia a la isquemia caliente es escasa y generalmente hay que extirpar la mayoría de los injertos.
 - *Trombosis venosa*: al igual que la arterial es infrecuente. La trombectomía de rescate tiene una tasa de éxitos muy baja y suele ser necesaria la

trasplantectomía.

TARDÍAS:

- *Estenosis ureteral*: se sospecha por un deterioro de la función renal y se confirma porque se aprecia dilatación de los cálices y la pelvis renal en una ecografía. Pueden surgir entre 1 y 10 años después del trasplante. El tratamiento inicial consiste en drenaje mediante nefrostomía percutánea y control de la función renal. El tratamiento adicional depende de la altura de la estenosis, del grado y del retraso en su aparición. Puede ser endoscópico (transuretral o percutáneo). El resultado de la dilatación es mejor cuando la estenosis es precoz, distal y corta, de lo contrario, puede requerir cirugía abierta con una anastomosis ureteroureteral al uréter del paciente o una vesicopielostomía.
- *Reflujo*: es más o menos frecuente según las diferentes técnicas de anastomosis ureterovesical. Con algunas de ellas puede llegar al 80% si el túnel submucoso es corto. Si se complica con pielonefritis aguda (PNA) debe tratarse mediante técnica endoscópica o mediante una anastomosis ureteroureteral o una reimplantación ureterovesical con un túnel largo.
- *Estenosis de la arteria renal*: tiene una incidencia del 10 %. Se sospecha cuando una hipertensión arterial ya existente se torna resistente al tratamiento médico o se produce un aumento de la creatinina sérica sin hidronefrosis. Se diagnostica mediante ecografía Doppler. Las opciones terapéuticas comprenden desde tratamiento médico y vigilancia de la función renal, tratamiento intervencionista con dilataciones transluminales, con o sin endoprótesis, hasta cirugía abierta.
- *Linfocele*: representa hasta el 20 % de las complicaciones. Es secundario a una linfostasia insuficiente de los vasos ilíacos o del riñón trasplantado. Aumentan el riesgo la obesidad y el uso de inhibidores de m-TOR. En general, es asintomático, pero puede producir dolor por compresión del uréter o infección. Si es asintomático no precisa tratamiento. De lo contrario, el tratamiento de

elección consiste en una marsupialización laparoscópica.

3.4. La inmunosupresión como factor de riesgo para infecciones bacterianas.

3.4.1. *El sistema inmune en la defensa contra la infección bacteriana:*

La función del sistema inmune es proteger al huésped frente a los microorganismos patógenos [25, 26]. La interacción entre el microorganismo y el huésped requiere de diferentes pasos para llegar a producir la infección: entrada en el organismo, invasión y colonización de los tejidos y lesión tisular, que puede ser causada por el propio patógeno o por la respuesta inflamatoria del huésped, a menudo más lesiva para la homeostasis que la acción del propio microorganismo.

El primer obstáculo que debe superar el patógeno son las barreras físicas que constituyen la piel y las mucosas, que además producen sustancias bactericidas como la lisozima o catelicidinas. En ocasiones, son los microorganismos no patógenos que forman parte de nuestra flora endógena los que nos protegen contra las bacterias patógenas, al producir sustancias que inhiben su crecimiento, o competir con ellas por los sustratos que necesitan para su metabolismo.

Si las bacterias son capaces de atravesar esta barrera se enfrentan a los mecanismos de inmunidad innata, sufriendo la fagocitosis por parte de neutrófilos, monocitos y macrófagos tisulares. Además, algunas moléculas presentes en la pared bacteriana como los lipopolisacáridos activan el sistema del complemento, con un doble efecto: por una parte, las proteínas del complemento recubren la superficie de la bacteria facilitando su reconocimiento por los fagocitos y, por otra parte, la activación del Complemento puede llevar a la formación del “complejo de ataque de membrana” que, por sí mismo, es capaz de lisar a las bacterias al producir poros en su pared.

Además, la inmunidad humoral es la principal estrategia de la inmunidad adquirida para luchar contra las bacterias extracelulares, pues los anticuerpos opsonizan a las bacterias, neutralizan las toxinas que producen y activan el sistema del complemento.

3.4.2. *La inmunidad innata en la defensa contra la infección del tracto urinario (ITU):*

El sistema inmune de las mucosas es capaz de responder a la invasión por parte de patógenos con una vigorosa defensa antibacteriana, pero a la vez permite el establecimiento de bacterias menos virulentas en un estado de portador asintomático. La gravedad de la enfermedad está determinada por un balance entre el patógeno y el huésped.

Las cepas que producen infección portan factores de virulencia que activan la respuesta de la inmunidad innata [27]. Esta respuesta está controlada por el receptor TLR4 (*Toll like receptor 4*). Los TLRs sistémicos reconocen moléculas altamente conservadas de las bacterias (ADN, lipopolisacárido, flagelos o peptidoglicanos), los llamados “Patrones moleculares asociados a patógenos”, en inglés, “*Pathogen Associated Molecular Pattern*” (PAMP), activando el reclutamiento de neutrófilos que defienden al organismo de patógenos invasivos. En cambio, en la superficie de las mucosas, la señalización de los TLRs debe ser defensiva o permisiva, para diferenciar a los patógenos de las cepas comensales. Esta forma de reconocimiento no está mediada por los PAMP, que son a menudo compartidos por las bacterias patógenas y saprofitas.

Se ha demostrado que la adhesión de las bacterias a las células del tracto urinario es un factor crítico para puedan iniciar su ataque tisular [28]. Algunas bacterias presentan fimbrias en su superficie que reconocen receptores específicos de las células del huésped y se adhieren a ellas, lo que facilita la acción de las toxinas y factores de invasión. La expresión de fimbrias P está fuertemente ligada a la virulencia. Son expresadas por el 80% de las cepas que producen PNA, pero por menos del 20% de

las cepas que producen bacteriuria asintomática (BA) en niños. Las fimbrias P se unen a los receptores de las células del epitelio urinario. Esta unión produce liberación de ceramida que activa la señalización a través de TLR4 y la liberación de factores de transcripción que desencadenan la producción de citoquinas y el reclutamiento de neutrófilos, que se encargarán finalmente de la destrucción de las bacterias. Estos mecanismos determinan también los síntomas y signos de las ITU. La disfunción de los TLRs reduce la respuesta de la inmunidad innata y promueve la colonización persistente en forma de BA. Por el contrario, una respuesta disfuncional o exagerada se traduce en infecciones graves con intensa actividad inflamatoria.

La señalización a través de TLR4 activa la secreción de citoquinas por las células uroteliales infectadas como IL-6, que actúa como pirógeno endógeno, activa la producción de proteína C reactiva (PCR) por los hepatocitos y estimula la producción de IgA por parte de las células B de la mucosa, o la IL-8, que, por su potente actividad quimiotáctica, induce la migración y activación de los neutrófilos produciendo piuria.

Además, existen otros mecanismos que ayudan a mantener la esterilidad del tracto urinario: la secreción de péptidos con actividad bactericida como las catelicidinas [29] y la propia acción mecánica del flujo miccional.

3.4.3. Tipos de inmunosupresores utilizados en nuestra población de estudio [30]:

- **Glucocorticoides.** Actúan en las distintas estirpes celulares que intervienen en la respuesta inflamatoria: bloquean la activación linfocitaria dependiente de antígeno e inhiben la producción de IL-2 con lo que inhiben la inmunidad celular mediada por linfocitos T. También inhiben la función de macrófagos, monocitos y neutrófilos, bloquean la liberación de citoquinas, proliferación, reclutamiento celular, inducen la apoptosis de linfocitos e impiden la síntesis de anticuerpos, con lo que predisponen a infección bacteriana. Por otro lado, poseen un potente

- efecto antiinflamatorio al disminuir la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos.
- **Inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus)** son pequeñas moléculas que se unen a las inmunofilinas citoplasmáticas formando complejos activos que a su vez se unen a la calcineurina e inhiben su actividad en el núcleo de los linfocitos, necesaria para la síntesis de IL-2 y otras citoquinas. De este modo, inhiben la proliferación de linfocitos T citotóxicos, produciendo inmunosupresión celular. Se ha visto que, en menor medida, también inhiben la quimiotaxis de los neutrófilos y los mecanismos de fagocitosis.
 - **Inhibidores de la síntesis de ácidos nucleicos (antimetabolitos):** forman parte de este grupo la **azatioprina** y el **micofenolato mofetil**. La azatioprina actúa inhibiendo la síntesis de ADN y ARN y obstaculizando la actividad proliferativa de los clones de linfocitos T y B activados por la IL-2 y de todas las células en fase de crecimiento rápido. Micofenolato mofetil es un inhibidor reversible, selectivo y no competitivo de la enzima monofosfato deshidrogenasa cuyo papel es fundamental en la síntesis de novo de los nucleótidos purínicos, de lo que depende específicamente la proliferación de linfocitos T y B.
 - **Inhibidores de m TOR: sirolimus (rapamicina) y everolimus:** Se unen a la misma ciclofilina que el tacrolimus y el complejo inhibe la enzima mTOR, lo que bloquea la acción de la IL-2 y otros factores de crecimiento a través de dos vías: bloqueo de la traducción de ARN mensajero para la activación y proliferación celular, y bloqueo de la síntesis proteica a nivel ribosomal. El resultado es la detención del ciclo celular de linfocitos T, B, y células mesenquimáticas. Por su actividad antiproliferativa sobre fibroblastos alteran la cicatrización de las heridas, por lo que no se suelen emplear en el postrasplante inmediato.
 - **Anticuerpos:** pueden ser monoclonales (dirigidos contra una proteína concreta de la membrana del linfocito) o policlonales (obtenidos de la inmunización de animales con linfocitos T humanos, por lo que se producen anticuerpos contra varios receptores de la membrana de linfocitos). Se describen brevemente los

utilizados en nuestra población de estudio.

- **Basiliximab:** es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la subunidad CD25 del receptor de IL-2 que se expresa únicamente en los linfocitos T activados, por lo que no produce una depleción total de linfocitos. Al impedir la unión de la IL-2 con su receptor, suprime la proliferación de los linfocitos T. Induce, por tanto, inmunosupresión celular, aunque con menor riesgo de infecciones que otros tratamientos de inducción.
- **Rituximab:** es un anticuerpo monoclonal anti CD20, molécula que se expresa en los linfocitos B, por lo que produce la destrucción de éstos y, como consecuencia, la disminución de la síntesis de inmunoglobulinas. Induce, por tanto, inmunosupresión humoral y se ha demostrado su asociación con la reactivación del virus JC y del virus de la hepatitis B.
- **Timoglobulina o ATG (gammaglobulinas antitimocíticas):** se obtiene de la inmunización de los conejos con linfocitos T humanos por lo que se obtiene un suero con múltiples anticuerpos en contra de diferentes proteínas de membrana del linfocito T. Tras su administración se produce una linfopenia profunda durante al menos un año, con la consiguiente inmunosupresión, de predominio celular.

3.4.4. *Inmunosupresión en el TR:*

- **Tratamiento de inducción:** es el que se administra durante el período inmediato postrasplante, en el que se requiere una inmunosupresión más intensa para evitar el rechazo agudo. Las estrategias se basan en el uso de altas dosis de los inmunosupresores convencionales: esteroides asociados a un inhibidor de la calcineurina y un antimetabolito, o bien en la utilización de dosis más bajas de estos fármacos asociados a anticuerpos contra los linfocitos T (timoglobulina o basiliximab).

- **Tratamiento de mantenimiento:** el riesgo de rechazo agudo es menor, por lo que se basa en dosis menores de inhibidores de calcineurina y antimetabolitos, con disminución progresiva de la dosis de corticoides, o su suspensión definitiva. A veces, sobre todo si aparecen tumores, nefrotoxicidad por tacrolimus o infección por CMV, se puede sustituir el inhibidor de calcineurina o el micofenolato mofetil por inhibidores de la mTOR.
- **Tratamiento del rechazo:** el rechazo agudo humoral se trata con plasmaféresis, inmunoglobulina inespecífica, rituximab y aumento de dosis de inmunosupresión de base. El rechazo agudo celular se trata con bolos de esteroides, o, si es corticorresistente, con timoglobulina. El rechazo crónico responde mal al tratamiento y es la causa principal de fracaso tardío del injerto. Se previene reduciendo la dosis de anticalcineurínicos (por su efecto nefrotóxico) y controlando la presión arterial y los otros factores de riesgo cardiovasculares.

3.4.5. *Factores específicos de inmunosupresión que ocasionan un aumento del riesgo de infección bacteriana en el TR:*

- **Hipogammaglobulinemia** [31-38]: se ha demostrado su asociación con infección en casi todos los tipos de trasplante de órgano sólido. Aparece *de novo* hasta en el 50% de los trasplantados renales en el primer mes postrasplante, en los que se ha demostrado su asociación con infección bacteriana, sobre todo PNA, bacteriemia e ITU bajo.
- **Hipocomplementemia** [37, 39-42]: la activación del sistema del complemento desencadena una serie de efectos, que incluyen opsonización, quimiotaxis, fagocitosis y citotoxicidad, todos ellos de gran importancia para la defensa frente a las infecciones bacterianas. Los niveles bajos de C3 se han asociado con la ocurrencia de complicaciones infecciosas en trasplantados hepáticos y cardíacos. En los trasplantados renales, la presencia de hipocomplementemia

C3 en el primer mes postrasplante se ha asociado con un aumento de la infección bacteriana en los meses siguientes.

- **Alteración en la función de las células polimorfonucleadas** [19]: los neutrófilos juegan un importante papel en la defensa del huésped ante las infecciones bacterianas. Los potenciales efectos secundarios de los inmunosupresores pueden interferir con varias de las funciones de los polimorfonucleares, incrementando así la susceptibilidad de los trasplantados a las infecciones bacterianas. Se ha demostrado que los anticalcineurínicos inhiben la quimiotaxis de polimorfonucleares y de monocitos en respuesta a estímulos específicos. También inhiben la degranulación de neutrófilos, basófilos y linfocitos T citotóxicos y pueden alterar los mecanismos de fagocitosis. Los corticosteroides disminuyen la liberación de enzimas lisosomales y de radicales libres de oxígeno por parte de los polimorfonucleares y deprimen la fagocitosis y la destrucción intracelular de las bacterias.

3.5. Las infecciones urinarias en el TR.

3.5.1. *Definiciones:*

Es importante establecer claramente la definición de cada uno de los tipos de infección urinaria, ya que la incidencia y repercusiones pronósticas sobre el injerto y los pacientes van a ser completamente diferentes para cada una de ellas.

De acuerdo con las últimas guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas [43] se define como **BA o infección urinaria asintomática** al aislamiento de un conteo de bacterias significativo en una muestra de orina apropiadamente recogida, obtenida de una persona sin síntomas atribuibles a infección urinaria. Se establece como conteo significativo de bacterias en orina (bacteriuria) al aislamiento de $\geq 10^5$ unidades formadoras de colonias (UFC) por mL de la misma cepa bacteriana en 2

muestras consecutivas de orina, en mujeres, o en una única muestra en varones. Si la muestra de orina se toma de forma estéril, a través de un catéter urinario, basta con un conteo de $\geq 10^2$ UFC por mL, tanto en hombres como en mujeres.

Se debe distinguir, por tanto, la BA de la infección urinaria sintomática. Para la infección sintomática existen diferentes tipos de clasificaciones. Para la población general resulta útil distinguir entre:

- **ITU aguda no complicada:** es una infección sintomática que afecta a la vejiga, caracterizada por aumento de la frecuencia miccional, urgencia, disuria, tenesmo o dolor suprapúbico en una mujer con un tracto genitourinario normal.
- **PNA no obstructiva:** es una infección renal caracterizada por dolor en el ángulo costovertebral y puño-percusión renal positiva, a menudo asociada a fiebre en una paciente mujer con un tracto genitourinario normal.
- **ITU complicada:** puede afectar tanto a la vejiga como a los riñones. Se trata de una infección urinaria sintomática en individuos con anomalías funcionales o estructurales del tracto genitourinario. Las infecciones urinarias en varones se consideran en general complicadas.

Por tanto, vemos que, en los pacientes portadores de un TR, toda ITU sintomática sería, por definición, complicada. En base a su localización y su sintomatología [44], podemos distinguir entre:

- **Cistitis:** bacteriuria y clínica miccional sin fiebre ni bacteriemia asociada, dado que la afectación se limita a la vejiga.
- **Pielonefritis:** bacteriuria asociada a fiebre y/o bacteriemia y alguno de los siguientes síntomas: dolor lumbar (si afecta al riñón nativo), dolor sobre el injerto, escalofríos o síntomas de cistitis (disuria, tenesmo o polaquiuria).

3.5.2. Magnitud del problema.

Las infecciones urinarias constituyen la complicación infecciosa más frecuente en los pacientes sometidos a un TR [45-48]. La incidencia varía entre los diferentes estudios entre un 25% y un 75%, debido a diferencias en las definiciones, criterios diagnósticos y tiempo de seguimiento.

En un gran estudio prospectivo multicéntrico [46] se incluyeron 4.388 receptores de un trasplante de órgano sólido de 16 hospitales españoles, que fueron monitorizados desde septiembre de 2003 hasta febrero de 2005. Se incluyeron todos los casos de cistitis o PNA ocurridos durante un período de seguimiento mínimo de 1 año, encontrándose una incidencia del 4,4%, es decir 0,23 episodios por cada 1.000 días de trasplante. Desglosando por tipo de trasplante, el TR fue el que presentó mayor incidencia (7,3%).

En otro estudio español [49], se recogieron datos de forma retrospectiva de 867 pacientes sometidos de forma consecutiva a un TR entre los años 2003 y 2010. Durante el primer año postrasplante, el 21% de ellos desarrollaron una ITU, siendo el 32% de las mismas infecciones del tracto urinario bajo y el 68% PNA.

Otros estudios prospectivos han encontrado prevalencias aún mayores de infección urinaria en los primeros meses tras el TR. En un estudio prospectivo [50] de 161 receptores de TR, el 25% fueron diagnosticados de infección urinaria durante el seguimiento (mediana de 6 meses), la mitad de los cuales ocurrieron en los primeros 45 días tras el trasplante. En otro estudio de prevalencia realizado en Yemen [51], un tercio de los 150 pacientes portadores de un TR incluidos desarrollaron una infección urinaria durante el seguimiento.

3.5.3. Impacto de las ITU sobre la función del injerto.

Dado que parece claro que las ITU constituyen un problema extremadamente frecuente

en los trasplantados renales, es importante conocer cuál es su repercusión sobre el injerto.

El efecto de las infecciones urinarias en la supervivencia del injerto es controvertido. Algunos estudios han sugerido asociación con disfunción o pérdida del injerto [49, 52-54], mientras que otros no han encontrado dicha relación [50, 55, 56]. Algunos estudios sugieren que el desarrollo de PNA puede desencadenar episodios de rechazo agudo [53, 57], mientras que otros parecen sugerir lo contrario [52, 58].

Estudios que han demostrado un efecto deletéreo sobre el injerto:

En el estudio retrospectivo de Bodro *et al* [49], la ocurrencia de PNA fue un factor de riesgo independiente para disfunción del injerto y se asoció a menor supervivencia del mismo 1 año después del trasplante. En los 867 receptores de TR incluidos en el estudio hubo 126 que desarrollaron PNA. El porcentaje de pérdida del injerto al año en este grupo de pacientes fue del 11%, presentando hasta un 43% de los pacientes disfunción del injerto, versus 4% de pérdida del injerto y 26% de disfunción del injerto en los 455 pacientes que no tuvieron ningún episodio de ITU sintomática o asintomática. La ITU bajo y la BA no se asociaron con disfunción o pérdida del injerto en el análisis multivariante.

En el estudio de Giral *et al* [52] se incluyeron 1.387 receptores de un TR, de los cuales 180 desarrollaron PNA. De manera global, la PNA no se asoció con peor pronóstico a largo plazo, pero los pacientes que sufrieron PNA precoz (en los primeros 3 meses después del trasplante) sí que presentaron menor supervivencia del injerto durante los más de 8 años de seguimiento. En este estudio, el desarrollo de PNA no se asoció con un aumento en la incidencia de rechazo agudo o crónico y sí con la infección por CMV, por lo que sus autores consideraron que podría deberse al efecto de la sobreinmunosupresión.

Audard *et al* [53] compararon 42 receptores de TR que tuvieron PNA con controles que

no la desarrollaron y encontraron que la supervivencia del injerto fue menor en los primeros. Además, describieron 2 casos, documentados con biopsia, de rechazo agudo precedido por PNA, sugiriendo que la infección podría desencadenar una respuesta inmunoestimuladora que incrementara el riesgo de rechazo agudo.

En otro estudio retrospectivo, Abbott *et al* [54] analizaron un registro de Estados Unidos que incluía 28.942 receptores de TR y vieron que las infecciones urinarias tardías (que ocurrieron después del 6º mes postrasplante) se asociaron con un riesgo incrementado de muerte y pérdida del injerto.

Estudios que no han demostrado un claro impacto negativo sobre el injerto:

En el estudio de Pellé *et al* [59] la PNA se asoció con disminución del aclaramiento de creatinina y con mayores cifras de creatinina sérica, comparando con los pacientes que no desarrollaron infección urinaria o sólo presentaron cistitis no complicada, sin embargo, no hubo un incremento en el porcentaje de pérdida del injerto, rechazo agudo o en la mortalidad durante el primer año postrasplante.

Fiorante *et al* [56] analizaron retrospectivamente 189 receptores de TR a los que siguieron durante un mínimo de 3 años y registraron que 19 pacientes sufrieron 25 episodios de PNA. Esta complicación no tuvo ningún efecto deletéreo en la función del injerto.

Kamth *et al* [55] estudiaron retrospectivamente 1.022 receptores de TR. El 16,5% desarrollaron al menos un episodio de PNA al final del seguimiento, la mayoría de las cuales ocurrieron en el primer año postrasplante (el 68% en los primeros 3 meses). En su cohorte este evento no se asoció de forma independiente a una menor supervivencia a los 5 y a los 10 años postrasplante ni del injerto ni del paciente.

Valera *et al* analizaron de forma retrospectiva 431 receptores de TR, de los cuales 57 (13,2%) desarrollaron PNA en el primer año postrasplante. Observaron que, aunque la función del injerto, medida por la tasa de filtrado glomerular y la proteinuria de 24 h

estaban alteradas en el momento de la PNA, la función renal se recuperó 1 mes después de la infección, no existiendo al año postrasplante diferencias entre el grupo de pacientes que desarrolló PNA y el que no.

3.5.4. Consecuencias de las ITU en la nueva era de la multirresistencia.

Si bien es cierto que los estudios realizados durante los últimos años del siglo XX y primera década del siglo XXI no muestran consenso sobre la influencia negativa de las ITU en la supervivencia del injerto o del paciente a largo plazo, estudios más recientes, desarrollados ya en plena era de la multirresistencia, parecen marcar una clara tendencia hacia un peor pronóstico global en los receptores que sufren infecciones urinarias por una BMR [7, 9, 10, 60-65].

Los antibióticos activos contra las BMR tienen varias limitaciones para su uso: menos experiencia clínica, mayor incidencia de efectos adversos, menos conocimiento de su farmacocinética y, en muchos casos, la administración únicamente por vía parenteral, lo que obliga al paciente a permanecer ingresado, o acudir al hospital de día (con el consiguiente aumento de los costes) y portar un catéter venoso (con el potencial riesgo de desarrollar infecciones asociadas a catéter).

En la población general, la mortalidad, estancia hospitalaria y costes asociados con infecciones por BMR es mayor que si la infección se produce por bacterias susceptibles a antibióticos [64]. Y, lo que es más, ya hay estudios farmacoeconómicos que demuestran un mayor gasto hospitalario en pacientes con infecciones por BGN multirresistentes que por *Staphylococcus aureus* meticilin resistente [66].

En un estudio retrospectivo español [67], de 276 episodios de bacteriemia en trasplantados de órgano sólido, casi el 20% fue debido a BMR. Los pacientes con bacteriemia por BMR recibieron más a menudo un tratamiento antibiótico empírico inapropiado (41%), precisaron mayor estancia hospitalaria y tuvieron peor pronóstico

con una mortalidad del 35,2%, que llegó al 52.6% en los casos en que el tratamiento inicial fue inadecuado. Otros estudios encontraron una mortalidad similar: 42% a los 30 días en el estudio de Bergamasco *et al*[62], 38% en el estudio de Bodro *et al*[68] cuando la causa de la bacteriemia fue *Pseudomonas aeruginosa* extremadamente resistente.

Parece claro, pues, que:

1. Las infecciones urinarias son la principal complicación infecciosa en los trasplantados renales y el origen más frecuente de bacteriemia.
2. Los trasplantados de órganos sólido constituyen una población especialmente susceptible para desarrollar infecciones por BMR.
3. Las infecciones por BMR implican mayor mortalidad por asociarse a mayor probabilidad de tratamiento empírico inadecuado y por disponer de agentes antibióticos menos efectivos, más tóxicos y peor conocidos.
4. Sería deseable adoptar medidas que permitieran disminuir la incidencia de infecciones urinarias en los portadores de un TR.

3.5.5. Factores de riesgo para desarrollar ITU en receptores de un TR.

Para intentar disminuir la incidencia de ITU en el trasplantado renal, es preciso conocer sus factores de riesgo [48]. Los factores dependientes de la inmunosupresión ya han sido revisados previamente en esta sección.

Resulta entendible que, por cuestiones anatómicas, las ITU sean las infecciones de etiología bacteriana más prevalentes en el trasplantado renal [69, 70]. La disrupción del tracto urinario durante la cirugía y la persistencia de anomalías estructurales en la vía urinaria (reflujo vesico-ureteral, estenosis ureteral tardía, linfocele que comprima la vía urinaria...) facilitan el ascenso y la proliferación de las bacterias y, por consiguiente, el desarrollo de infecciones parenquimatosas, que son mucho más frecuentes que en otros trasplantados de órgano sólido y que en la población general.

Al igual que en los individuos sanos y, por razones anatómicas, el sexo femenino, es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de infecciones urinarias con una OR de 1,74 (95% IC 1,42-2,13) en la cohorte prospectiva española RESITRA [46]. La mujer tiene la uretra más corta y la entrada uretral próxima a la vagina y el ano, lo que proporciona a las bacterias un trayecto de migración mucho más corto comparado con el hombre.

La edad también se ha asociado con un incremento del riesgo de infección urinaria, tanto en población general como en los pacientes trasplantados [46]. Trouillhet *et al* [71] compararon 40 receptores de TR mayores de 65 años, con 40 controles, pareados por fecha de trasplante. Los mayores de 65 tuvieron mayor incidencia de infección urinaria: 22 (55%) vs. 11 (28%); odds ratio (OR) 2,8, 95% intervalo de confianza (IC) 1,1-8,8; *P*-valor = 0,03. Esta asociación puede explicarse por la inmunosenescencia, por la mayor predisposición de los receptores de edad avanzada a sufrir complicaciones en el postoperatorio y por las alteraciones del suelo pélvico que conlleva el envejecimiento. Otros factores difícilmente modificables son la edad del donante [72], comorbilidades del receptor como obesidad y diabetes mellitus [72] y la existencia previa de rechazo agudo [56].

Los catéteres ureterales doble J se insertan con frecuencia para tratar fístulas o estenosis ureterales. La inserción rutinaria de los mismos sobre la ureteroneocistostomía en los trasplantados renales es controvertida, ya que dos estudios controlados demostraron un descenso en las complicaciones urológicas en el postoperatorio, al favorecer la cicatrización de la anastomosis [73, 74], mientras otros dos encontraron asociación con un aumento en las ITU [75, 76]. Lo que sí parece claro es que el riesgo de colonización por bacterias y ulterior infección urinaria sintomática es mayor cuanto más prolongada sea la utilización del catéter doble J. Los resultados de un estudio prospectivo y aleatorizado [77] demostraron que la retirada del catéter a la semana disminuye el riesgo de infección, en comparación con la retirada rutinaria a las

4 semanas, sin suponer un aumento en la tasa de complicaciones urológicas. La necesidad de portar sonda vesical durante un período prolongado de tiempo también se asocia con un aumento en la infección urinaria [48].

Los problemas técnicos que afectan al aporte vascular o a la integridad funcional del injerto durante la cirugía son factores de riesgo mayor para las complicaciones infecciosas que se manifiestan después del trasplante. Se asocian con un aumento en la incidencia de infecciones urinarias la función retrasada del injerto [46], la reintervención en el postrasplante inmediato [56] y un tiempo de isquemia fría prolongado [72].

En el estudio de Fiorante *et al* [56] en el que se analizaron retrospectivamente los episodios de PNA ocurridos durante 36 meses de seguimiento a 189 receptores de TR, la existencia de 2 a 5 episodios (OR 9,4; 95% CI: 1,5–56,8) o más de 5 episodios de BA después del trasplante (OR 19,8; 95% CI: 2,4–160,2) actuaron como predictores independientes para la ocurrencia de PNA. Pellé *et al* [59] también encontraron como factor de riesgo para el desarrollo de PNA la existencia previa de varios urocultivos (UC) positivos.

Otros estudios han sugerido que la bacteriuria podría estar asociada con daño sobre el injerto [78]. La interacción entre las estructuras de la pared bacteriana y los receptores de las células del urotelio conducen a una respuesta inflamatoria y a la producción local de citoquinas por parte de las células epiteliales de los túbulos renales como la IL-6 y la IL-8. La IL-8 es uno de los más potentes quimioatrayentes para polimorfonucleares y para linfocitos. También estimula el paso de los neutrófilos desde el intersticio renal hasta la luz de los túbulos, lo que se traduce en piuria. Durante las infecciones de orina se eleva la concentración urinaria, pero no sérica de IL-8. Por tanto, la elevación de citoquinas proinflamatorias en orina podría reflejar una inflamación oculta del tracto con significado clínico. En el estudio de Ciszek *et al* [79] los pacientes con bacteriuria tuvieron valores medios de IL-8 en orina mayores que los trasplantados sin bacteriuria.

Este hallazgo podría reflejar una respuesta inflamatoria que aún no haya producido sintomatología, pero que potencialmente haría progresar a la infección sintomática.

3.6. Bacteriuria asintomática: ¿factor de riesgo o marcador de riesgo?

Cuando comenzaron a aplicarse los métodos de contaje cuantitativo para los cultivos de orina se identificaron varias poblaciones en las que la prevalencia de UC positivos era elevada: pacientes portadores de catéteres urinarios, individuos con anomalías estructurales de la vía urinarias, mujeres diabéticas, pacientes con vejiga neurógena secundaria a daño medular, ancianos, embarazadas...

El cribado de sujetos asintomáticos en busca de bacteriuria es apropiado si la bacteriuria tiene efectos adversos que puedan ser evitados con tratamiento antibiótico [43]. El tratamiento, por sí mismo, puede asociarse con efectos indeseables como toxicidad, selección de bacterias resistentes o incremento del coste. Si el tratamiento de la bacteriuria no es beneficioso, el cribado no debe realizarse. Por tanto, cabe plantearse dos cuestiones: si la BA está asociada con efectos adversos y si el cribado y tratamiento antimicrobiano sería capaz de evitar dichos efectos.

3.6.1. Evidencia sobre el manejo de la BA en poblaciones con alta prevalencia.

Estudios antiguos de entre 1960 y 1980, documentaron que el tratamiento de la BA en mujeres embarazadas disminuía el riesgo de desarrollar PNA durante el embarazo y de engendrar recién nacidos de bajo peso [80]. Basándose en este planteamiento, se pensó que la BA era una entidad nociva y que requería tratamiento antibiótico.

A lo largo de las siguientes décadas, se llevaron a cabo múltiples ensayos clínicos controlados y aleatorizados que proporcionaron evidencia de alto nivel en contra de su cribado y tratamiento, lo que permitió ir desaconsejando esta práctica clínica en

diferentes poblaciones:

- **Mujeres sanas premenopáusicas.** La prevalencia de BA es de hasta un 5% [81]. A menudo es transitoria, aunque puede persistir durante meses o años. A pesar de que estudios prospectivos de cohortes han demostrado que las mujeres con BA experimentan con más frecuencia infecciones urinarias sintomáticas [82], un estudio prospectivo y aleatorizado con nitrofurantoína versus placebo, no demostró ningún beneficio [83].
- **Mujeres diabéticas.** La prevalencia de BA en esta población es mayor que en mujeres no diabéticas de la misma edad [84], hasta 14% en el ensayo de Harding *et al* [85]. Este ensayo prospectivo aleatorizó 50 mujeres a recibir placebo y 55 a recibir tratamiento para todos los episodios de BA durante las primeras 6 semanas tras la detección del primer episodio. Luego se realizó cribado para BA cada 3 meses durante 3 años y se administraron antibióticos para los sucesivos episodios sólo a las del grupo de tratamiento. La terapia antimicrobiana aclaró la bacteriuria a corto plazo, pero no redujo el número de episodios sintomáticos ni de hospitalizaciones durante el seguimiento a largo plazo. Además, la alta tasa de bacteriuria recurrente condujo a un importante incremento en el uso de antibióticos en el grupo de tratamiento.
- **Pacientes ancianos institucionalizados.** Debido a las comorbilidades y a la alta tasa de instrumentalización del tracto urinario, esta población tiene una elevada prevalencia de BA [86]. Varios ensayos clínicos prospectivos, aleatorizados y controlados [87-90] no han demostrado beneficios en el tratamiento de la BA en cuanto a reducción de infecciones sintomáticas, nuevos episodios de bacteriuria, incontinencia o aumento en la supervivencia. Por el contrario, se produjeron más efectos adversos con el tratamiento antibiótico, más infecciones recurrentes por bacterias resistentes y aumento de los costes en los grupos de tratamiento.

- **Pacientes con daño medular.** La prevalencia de BA en este grupo también es elevada. Dos ensayos aleatorizados no demostraron beneficios en el tratamiento con respecto a la ausencia de éste [91, 92]. Además, en el estudio de Waites *et al* [93] se documentó rápida recurrencia de la BA, con aumento de la resistencia, en la inmensa mayoría de pacientes que recibieron tratamiento.
- **Pacientes con sonda vesical permanente.** Al igual que en otras poblaciones, el tratamiento, en el seno de un ensayo controlado y aleatorizado [94], no proporcionó beneficio y sí aumento del riesgo de reinfección por microorganismos resistentes.

Parece por tanto que los factores que favorecen las infecciones urinarias sintomáticas en poblaciones de alto riesgo también predisponen a la BA, sin embargo, el tratamiento de la bacteriuria no exime del desarrollo ulterior de infecciones sintomáticas cuando la estrategia de tratamiento se compara con el tratamiento conservador o con placebo, en el seno de ensayos clínicos aleatorizados y controlados.

3.6.2. *Situaciones con evidencia a favor del cribado y tratamiento de la BA.*

Como ya hemos mencionado, estudios de hace más de 40 años mostraron una incidencia muy elevada de PNA en embarazadas con BA, y un descenso de la misma y del nacimiento de neonatos de bajo peso cuando se estableció la estrategia de cribado y tratamiento de la BA [80]. Por esta razón, durante décadas se ha recomendado el cribado de la bacteriuria en el primer trimestre, el tratamiento antibiótico, en caso de UC positivo y la realización de UC de control para el diagnóstico de recurrencias tras la terapia antimicrobiana [43].

Sin embargo, estos estudios contaban con importantes problemas metodológicos, como inadecuado enmascaramiento, pobre descripción de los métodos e inconsistencias en las definiciones utilizadas para las variables de resultado. Por otro lado, habían

cambiado mucho los cuidados prenatales desde la época en la que se obtuvieron dichos resultados, por lo que, era de esperar también un cambio la incidencia de complicaciones.

Es por esto que Kazemier *et al* [95] se replantearon esta cuestión y realizaron un ensayo controlado aleatorizado integrado dentro de una cohorte prospectiva de pacientes embarazadas reclutadas en 13 hospitales de Holanda. Entre 2011 y 2013 se incluyeron 4.283 embarazadas, de las que 248 desarrollaron BA. De ellas, 40 fueron aleatorizadas a recibir nitrofurantoína y 45 placebo, y las otras 163 fueron seguidas sin tratamiento durante el estudio. La proporción de embarazadas con PNA o partos prematuros o ambas no fue diferente entre las que tenían BA no tratada o tratada con placebo y las embarazadas con UC negativo (2,9% versus 1,9%), ni entre las embarazadas con BA tratadas con nitrofurantoína y las tratadas con placebo o no tratadas 2,5% versus 2,9%. Las embarazadas con BA no tratadas o tratadas con placebo desarrollaron una PNA en 5/208 (2,4%) comparadas con 24/4035 (0,6%) de mujeres con UC negativo (OR: 3,9; IC 95%: 1,4-11,4). Por tanto, aunque la BA se asoció a mayor riesgo de PNA, el riesgo absoluto de dejar una BA no tratada fue bajo y la estrategia de cribado y tratamiento rutinario resulta cuestionable.

Este bajo grado de evidencia de los beneficios del tratamiento de la BA y la posibilidad de iatrogenia con el tratamiento antibiótico [96] están llevando al abandono de esta estrategia en muchos países [97, 98].

Los pacientes con BA que van a someterse a procedimientos urológicos traumáticos asociados a sangrado de la mucosa (por ejemplo, resección transuretral de próstata), tienen alto riesgo de desarrollar bacteriemia y sepsis después del procedimiento. Varios ensayos clínicos prospectivos, controlados y aleatorizados [99, 100] demostraron beneficio en tratar la BA con diversas pautas cortas de antibiótico, disminuyendo así la incidencia de complicaciones. En cambio, no está indicado el cribado y tratamiento de la BA antes de otros procedimientos urológicos poco traumáticos como el recambio de

una sonda vesical permanente tipo Foley, dado el bajo riesgo de bacteriemia [101, 102].

3.6.3. La BA en receptores de TR.

La BA es una entidad extremadamente frecuente en los receptores de TR. Fiorante *et al* [103] encontraron una incidencia del 50,8 % en una cohorte retrospectiva de 189 receptores de TR seguidos durante 36 meses.

A pesar de que en numerosas poblaciones el cribado y tratamiento sistemático de la BA no ha demostrado beneficio, son muchas las razones por las que algunos médicos son proclives a tratar la BA en los trasplantados renales, especialmente en el primer año después del trasplante:

- Muchos de los fármacos inmunosupresores utilizados en esta población conducen a una disfunción de la inmunidad innata. Entre otros efectos, inhiben la migración y activación de los polimorfonucleares, principal mecanismo para evitar la proliferación de las bacterias adheridas a las células del epitelio urinario, que conducirá a daño tisular y progresión hacia PNA, con el potencial riesgo de bacteriemia y sepsis grave.
- Los tratamientos inmunosupresores y la denervación del injerto secundaria a la cirugía podrían llegar a enmascarar los síntomas iniciales de infección urinaria, haciendo difícil distinguir entre infección sintomática o asintomática.
- Algunos estudios [53, 79] sugieren que la BA puede llegar a producir un estímulo inflamatorio que active la respuesta inmune e incremente el riesgo de rechazo agudo o crónico.
- La incidencia de PNA encontrada en algunas cohortes de trasplantados renales [56, 103] en los que se lleva a cabo el cribado sistemático y tratamiento de todos los episodios de BA es menor que la descrita en la literatura, lo que podría sugerir que esta estrategia tiene un impacto favorable.
- Por último, la ausencia de ensayos clínicos de calidad en pacientes

inmunosuprimidos no ha permitido hasta el momento establecer evidencia en contra del cribado y tratamiento de la BA en esta población.

3.7. Limitaciones de estudios previos. Justificación de la presente investigación:

Dada la ausencia de evidencia, la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) en sus últimas guías para el diagnóstico y tratamiento de la BA en adultos [43] sostiene literalmente que no se puede hacer ninguna recomendación sobre el cribado o el tratamiento de la BA en los trasplantados renales o en otros receptores de trasplante de órgano sólido, con un grado de recomendación CIII (*"No recommendation can be made for screening for or treatment of asymptomatic bacteriuria in renal transplant or other solid organ transplant recipients*).

Las últimas guías internacionales de práctica clínica para la monitorización, manejo y tratamiento de los receptores de TR elaboradas por el Grupo de Trabajo de Trasplante del consorcio KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcome*) del año 2009 [104] ni siquiera mencionan esta entidad y, por tanto, no hacen ninguna recomendación con respecto al cribado o tratamiento de la BA en esta población.

Otras revisiones más recientes [105-108] también concluyen subrayando la necesidad de ensayos prospectivos, aleatorizados y controlados para contestar definitivamente a la pregunta de si se debe tratar la BA en los receptores de un TR.

Hasta la fecha ningún estudio [103, 109-111] ha demostrado un claro beneficio a favor de esta estrategia. Dos estudios retrospectivos han estudiado el riesgo de progresión a ITU sintomática después de un episodio concreto de BA en receptores de TR. El Amari *et al* [109] no encontraron diferencias entre los episodios tratados y no tratados de BA causada por *E. coli* o por *E. faecalis*. De los 67 episodios de BA no tratada, sólo 1 fue

seguido de infección sintomática. Green *et al* [110] tampoco demostraron diferencias en el objetivo primario. Por el contrario, en el seguimiento retrospectivo de 112 receptores de TR con BA el riesgo de desarrollar infección sintomática en los 6 meses siguientes fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron tratamiento comparado con los que permanecieron sin tratar.

El único estudio prospectivo [111] comparó 43 receptores de TR tratados y 45 que no recibieron tratamientos y no encontró diferencias en la incidencia de ITU sintomáticas en los 12 meses de seguimiento, sin embargo, este estudio presenta importantes limitaciones: sólo se incluyeron pacientes que llevaban más de 1 año trasplantados y no se aportan detalles respecto a la relación cronológica y microbiológica entre los episodios asintomáticos y sintomáticos.

Otros dos ensayos prospectivos aleatorizados dirigidos a evaluar el manejo de la BA en trasplantados renales están en marcha y han sido registrados en Clinicaltrials.gov [112, 113], pero sus resultados aún no han sido publicados.

Presentamos aquí el primer estudio publicado aleatorizado y controlado que evalúa una estrategia basada en el cribado sistemático y tratamiento antibiótico de la BA ocurrida a partir del segundo mes postrasplante en receptores de un TR, en un intento por evitar el desarrollo ulterior de PNA y el efecto deletéreo de esta complicación sobre el injerto y sobre el paciente.

4. HIPÓTESIS

Los receptores de TR con BA tienen un mayor riesgo de ITU sintomáticas que los que nunca han presentado BA. El cribado periódico y el tratamiento sistemático de todos los episodios de BA a partir del segundo mes postrasplante, disminuiría el riesgo de desarrollar ITU sintomáticas en forma de PNA o cistitis, lo cual podría proporcionar un beneficio en términos de supervivencia global a largo plazo del injerto o del paciente.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo general

Aportar evidencia científica de calidad I (ensayo clínico prospectivo, aleatorizado y controlado) que permita hacer recomendaciones a favor o en contra del cribado y tratamiento sistemático de la BA en receptores de TR.

Este estudio se dirige a averiguar si el tratamiento de la BA podría disminuir la incidencia de PNA, ITU bajo y rechazo agudo del injerto y conocer el impacto de esta estrategia en la supervivencia a largo plazo del injerto y del paciente.

Igual que en otras poblaciones de riesgo en las que pequeños ensayos controlados y aleatorizados [85, 95] han preconizado cambios en la práctica clínica, nuestro trabajo, apoyado en los resultados de los estudios previos, podría, por fin, poner fin a la controversia sobre el manejo óptimo de una entidad que se produce en más de la mitad de los trasplantados renales.

5.2 Objetivos específicos:

- Comprobar la viabilidad de la estrategia de cribado y tratamiento sistemático de todos los episodios de BA ocurridos en los pacientes del grupo de intervención a lo largo de 2 años de seguimiento, dentro de la práctica clínica diaria.
- Conocer la epidemiología y microbiología de la BA en los portadores de TR.
- Conocer la epidemiología, microbiología y características clínicas de las ITU sintomáticas en la población de estudio.
- Conocer la efectividad de la terapia antibiótica en conseguir la curación bacteriológica en los episodios de BA que recibieron tratamiento.
- Conocer los factores que influyen en la efectividad del tratamiento para conseguir la erradicación de la BA (agente, duración, tipo de microorganismo...).
- Conocer la evolución natural de la BA, en los episodios que permanecieron sin

tratamiento.

- Conocer el impacto negativo asociado a la estrategia de tratamiento sistemático de la BA en receptores de TR (efectos adversos, infección por *Clostridium difficile*).
- Evaluar la influencia sobre la multirresistencia del tratamiento antibiótico sistemático de los episodios de BA en trasplantados renales.

6. PACIENTES Y MÉTODOS

6.1. Ámbito de realización del estudio:

El presente estudio fue realizado en el Hospital Universitario “12 de Octubre” de Madrid, centro de tercer nivel adscrito a la Universidad Complutense. El número de camas de hospitalización fue de 1.322 en el año 2013, con una población de referencia de 427.401 habitantes y un número de ingresos anuales de 42.375 en 2013.

En el año 1976 se comienza a desarrollar en este centro un activo programa de trasplante de órgano sólido, tanto en población adulta como pediátrica. El Hospital Universitario “12 de Octubre” es centro de referencia de diversas provincias para el TR, que ocupa el primer puesto en cuanto a número de procedimientos realizados. El número de TR se mantuvo estable durante el periodo de estudio en unos 150 anuales, lo que ha hecho del “12 de Octubre” uno de los mayores centros trasplantadores del territorio nacional.

Desde 1991 la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario “12 de Octubre” ha centrado su actividad asistencial e investigadora en el diagnóstico, tratamiento y profilaxis de las complicaciones infecciosas en el paciente inmunodeprimido, entre ellos, como no podía ser de otra forma, los receptores de trasplante de órgano sólido. Con el nefrólogo como médico responsable, los miembros de la Unidad de Enfermedades Infecciosas actúan en calidad de interconsultores y pueden ser avisados en cualquier momento del proceso de TR, desde la Coordinación de Trasplante para establecer indicaciones concretas de profilaxis en el peritrasplante o trasplante inmediato, como en cualquier momento del postrasplante, tanto para pacientes hospitalizados, como para pacientes que acuden a sus revisiones en las Consultas Externas, siempre en estrecha colaboración con servicios centrales (Microbiología e Inmunología). Además, debido a la intensa actividad trasplantadora, el Hospital Universitario “12 de Octubre” cuenta con un Nefrólogo de Guardia para garantizar una atención continuada y de urgencia a todos los trasplantados renales.

6.2. Diseño del estudio.

Se trata de un estudio abierto, prospectivo, aleatorizado, con un grupo control paralelo.

6.3. Registro del estudio:

El sitio web ClinicalTrials.gov está desarrollado por los *National Institutes of Health* (NIH) a través de la *National Library of Medicine* (NLM), junto con la colaboración de la *Food and Drug Administration* (FDA) y ofrece una relación exhaustiva de los estudios patrocinados por los institutos NIH, agencias federales estadounidenses, otros organismos a nivel internacional, y también la empresa privada. Los NIH forman parte del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos y constituyen la agencia de investigación médica más importante de la nación. En su base de datos se pueden encontrar tanto estudios experimentales (ensayos clínicos y estudios de intervención) como estudios observacionales, llegando a un total de más de 92.300 registros de 174 países diferentes. Nuestro estudio ha sido registrado en el sitio web **ClinicalTrials.gov** con la referencia **NCT02373085**. Los detalles del estudio han sido registrados y actualizados y se pueden consultar a través del siguiente link: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02373085?term=NCT02373085&rank=1>

6.4. Cálculo del tamaño muestral.

El tamaño muestral fue estimado bajo la hipótesis de que, de ser efectiva, la aplicación de una estrategia basada en la búsqueda y tratamiento sistemático de la BA disminuiría el riesgo de desarrollar el objetivo primario del estudio (PNA bacteriana) comparado con las medidas habituales.

Basándonos en la experiencia previa [56, 103], en la cual esta estrategia se asoció a una menor incidencia de PNA que la descrita en estudios previos, diseñamos un ensayo

clínico de superioridad en lugar de uno de no inferioridad. La cifra de referencia para calcular la incidencia acumulada de PNA en el grupo control fue estimada tomando como referencia estudios previos [50, 55, 59]. Si bien es cierto, que a menudo en la literatura no se ofrecen tasas separadas de episodios sintomáticos y asintomáticos y los periodos postrasplante en los que se mide la incidencia de infección urinaria son variables entre los diferentes trabajos, nos pareció lo más adecuado usar como referencia el estudio de Valera *et al.* [50] en el que encontraron una incidencia del 23% de PNA en una cohorte de 161 receptores de TR prospectivamente seguidos durante 180 días en un centro español. Al ser este trabajo también español era de esperar que los regímenes de inmunosupresión y la ecología microbiológica fueran los más comparables a la nuestra.

Por tanto, asumiendo una incidencia acumulada del 23% en el grupo control, usando un test χ^2 de 2 colas y asumiendo un error tipo I (α) del 5%, calculamos que un tamaño muestral de 110 pacientes (55 por cada brazo) aseguraría un poder estadístico ($1 - \beta$) del 90% para detectar una reducción absoluta del riesgo del 20% entre ambos grupos de estudio.

6.5. Pacientes y período del estudio.

A partir del 1 de enero de 2011 todos los pacientes adultos que recibieron un TR en el Hospital Universitario “12 de Octubre” y que desarrollaron BA más allá del segundo mes postrasplante fueron considerados como potencialmente elegibles. Este momento fue elegido para poder reclutar los pacientes lo más pronto posible después del trasplante, ya que la mayoría de las complicaciones urológicas deberían haberse resuelto a lo largo de los dos primeros meses postrasplante.

El periodo de reclutamiento se prolongó hasta febrero de 2014, momento en que se alcanzó el tamaño muestral estimado.

Los criterios de inclusión para el reclutamiento fueron:

- Edad del receptor mayor de 18 años en el momento del trasplante.
- Realización del TR en en Hospital Universitario “12 de Octubre”, con posibilidad de realizar un seguimiento adecuado de las variables a estudio a lo largo del postrasplante.
- Desarrollo de BA más allá de los 2 primeros meses postrasplante.
- Otorgamiento del consentimiento expreso por escrito para la participación en el estudio.

Los criterios de exclusión fueron:

- Mujeres embarazadas.
- Realización simultánea de doble trasplante páncreas-riñón, ya que la posible derivación del páncreas a la vía urinaria podría hacer confundir los síntomas irritativos miccionales con síntomas sugestivos de infección urinaria.
- Presencia de catéter ureteral doble J o de sonda vesical en el momento de la aleatorización.
- Desarrollo previo de uno o varios episodios de BA pasados los dos meses del trasplante (independientemente de que fueran o no tratados) antes del momento de la aleatorización.
- Fallecimiento o pérdida del injerto en los primeros 2 meses postrasplante.

6.6. Aleatorización y enmascaramiento

Los participantes eran aleatorizados en una proporción de 1:1. Utilizamos una secuencia predeterminada generada por ordenador mediante un servicio de aleatorización online (*Sealed Envelope Ltd., London, UK*), posteriormente se introducía el número correspondiente en sobres cerrados y numerados de forma consecutiva, que asignaban

a los pacientes a uno de los siguientes grupos:

- Grupo de tratamiento: tratamiento antimicrobiano sistemático de todos los episodios de BA (brazo experimental)
- Grupo control: no tratamiento de ningún episodio de BA (brazo control)

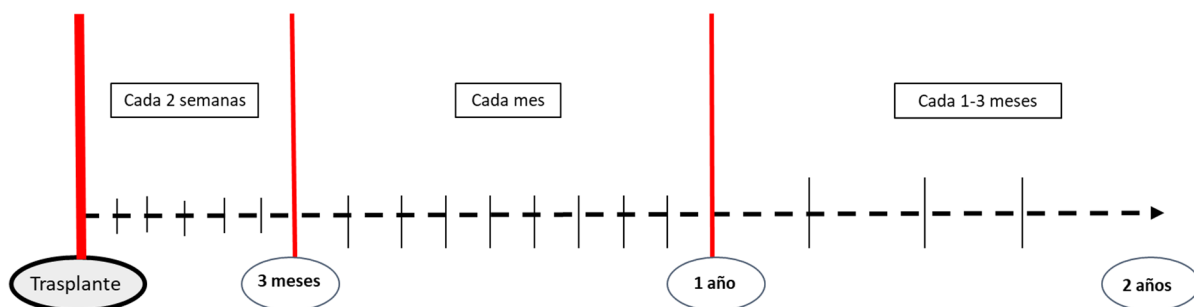
Debido a su diseño, la intervención testada no fue ciega para los pacientes, los médicos responsables de atenderles ni para los investigadores.

6.7. Diseño del estudio e intervención.

El esquema de seguimiento postrasplante fue idéntico en ambas cohortes. El plan de monitorización pretendía ser lo más estrecho posible en un intento por minimizar el riesgo de no diagnosticar episodios de BA (**Figura 5**).

Los pacientes fueron atendidos en las consultas externas de Trasplante Renal, al menos una vez cada 2 semanas durante los primeros 3 meses, mensualmente hasta transcurrido el primer año postrasplante y cada 1 a 3 meses a partir de entonces.

Figura 5. Cronograma de seguimiento de visitas de estudio.



En cada visita, además del seguimiento habitual postrasplante los pacientes fueron preguntados expresamente por signos o síntomas miccionales y se solicitó sistemáticamente una muestra de orina para cultivo. El UC se recogió también, junto

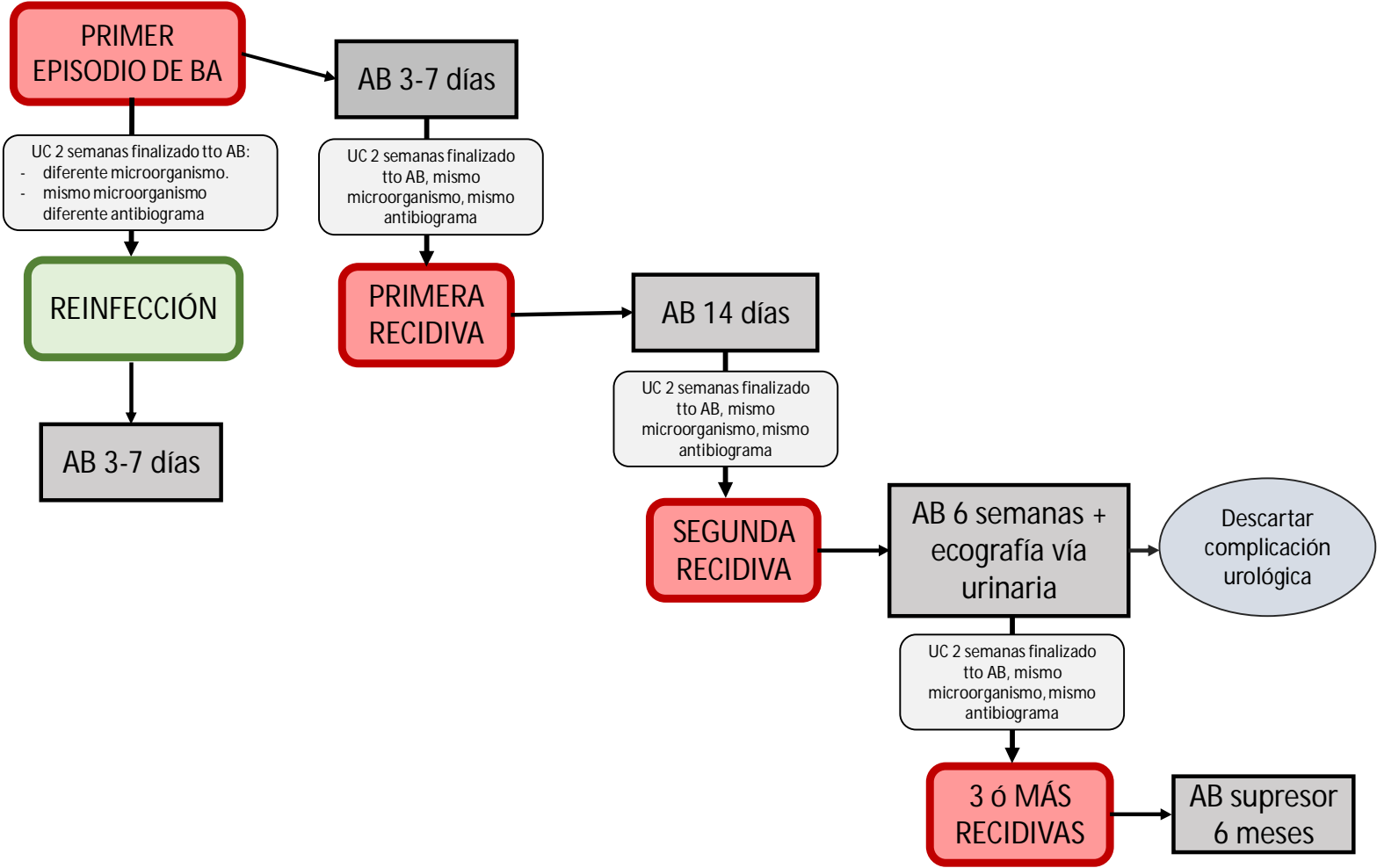
con un sistemático y sedimento de orina en caso de que el paciente refiriera síntomas urinarios. Las enfermeras de las consultas externas de TR instruyeron a los pacientes en la correcta forma de recolectar las muestras de orina para minimizar el riesgo de contaminación del cultivo. En caso de UC contaminado, se obtuvo una nueva muestra en el siguiente mes, o lo más pronto posible en caso de síntomas sugestivos de infección urinaria.

Los episodios sintomáticos de infección urinaria diagnosticados a lo largo del período de estudio recibieron tratamiento antibiótico empírico con subsiguiente ajuste, si era necesario, de acuerdo con los resultados del antibiograma.

Los episodios de BA diagnosticados en los primeros 2 meses postrasplante fueron tratados sistemáticamente en ambos grupos de estudio. Más allá de ese momento, los pacientes aleatorizados al grupo de tratamiento recibieron terapia antimicrobiana de manera sistemática para los subsecuentes episodios de BA detectados durante las visitas planificadas durante el seguimiento, hasta los 24 meses postrasplante. El tratamiento antibiótico se estableció con el antibiótico de menor espectro, teniendo en cuenta las alergias e intolerancias del paciente, una vez conocidos los resultados del antibiograma de acuerdo con el siguiente esquema (**Figura 6**) [114]:

- El primer episodio de BA se trató durante 3-7 días.
- La primera recidiva (término definido más adelante) se trató durante 14 días.
- En presencia de 2 o más recidivas se solicitó una ecografía del aparato urinario para descartar causas obstructivas y se prescribió un ciclo de 6 semanas de antibiótico.
- Si se produjeron más recidivas se estableció una terapia supresora con dosis bajas de antibiótico durante 6 meses.
- Las reinfecciones (término definido más adelante) se trataron como un primer episodio de BA (durante 3-7 días).

Figura 6. Esquema de tratamiento de los episodios de BA en el grupo de intervención.



Un UC de seguimiento fue recogido sistemáticamente como test de curación 2 semanas después de finalizado el tratamiento antibiótico para cada episodio de infección urinaria sintomática (en ambos grupos) y para cada episodio de BA tratado en el grupo de intervención. Si este UC resultó contaminado se recogió una nueva muestra de orina en la siguiente quincena. Si este segundo UC de control resultó también contaminado, y el paciente continuaba asintomático, se asumió clínicamente la curación microbiológica.

Los pacientes que fueron aleatorizados al grupo control siguieron el mismo esquema de seguimiento y los UC se realizaron también en cada visita para buscar sistemáticamente la BA, sin embargo, los episodios asintomáticos no fueron tratados.

Los episodios de BA se consideraron tratados si el paciente recibió tratamiento antibiótico concurrente para otra causa y el antimicrobiano usado era activo contra el uropatógeno aislado en el UC según el antibiograma. La profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol no se tuvo en cuenta, ya que se administró de forma similar en ambos grupos de estudio (160/800 mg 3 veces por semana durante los primeros 6 meses). Además, la resistencia a este agente fue mayor del 80% entre los uropatógenos aislados en receptores de TR en nuestro centro al principio del período de reclutamiento [115].

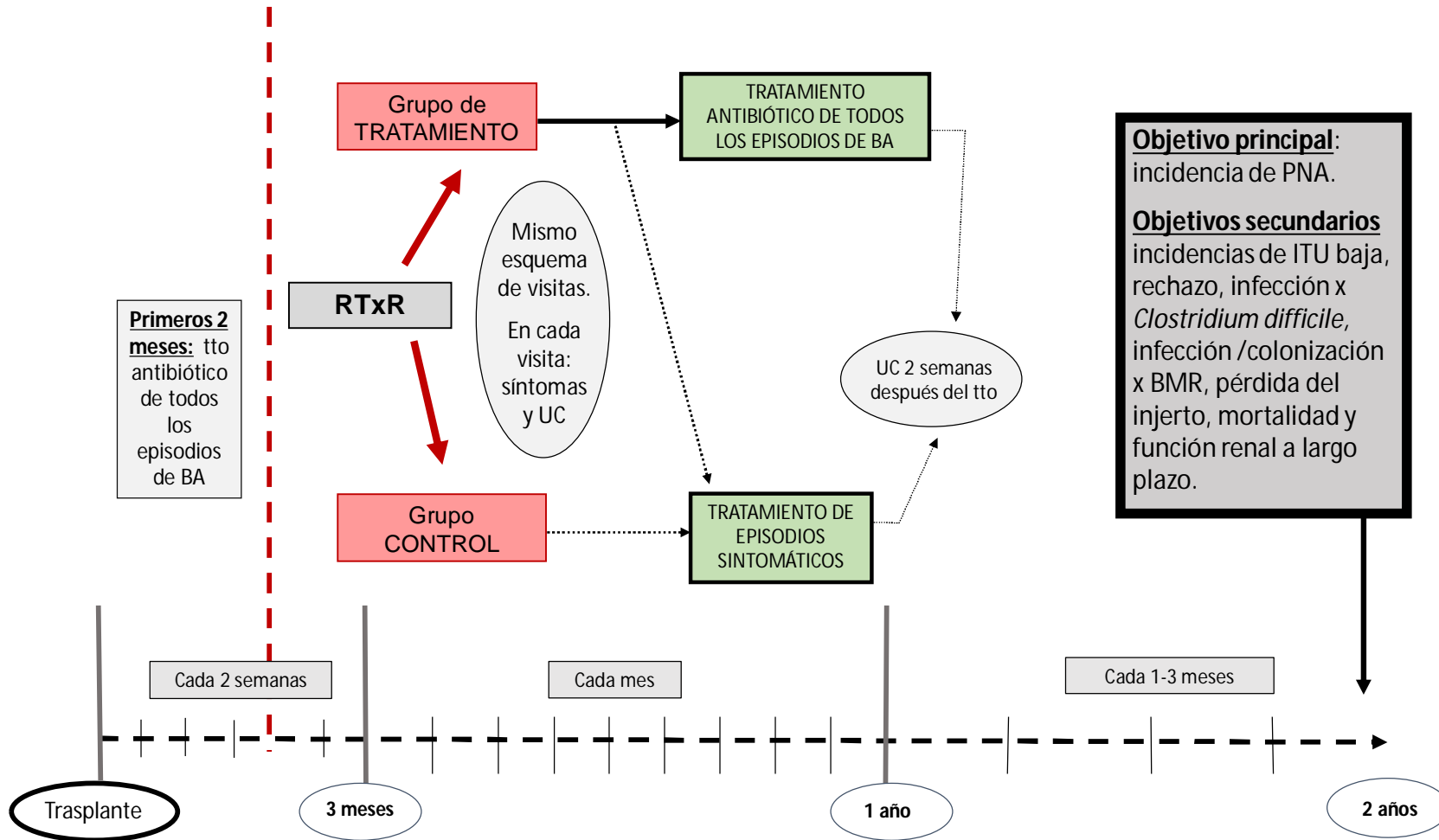
El período de seguimiento se prolongó durante los primeros 24 meses postrasplante, a menos que un episodio de PNA, la muerte del paciente o pérdida del injerto ocurrieran antes.

En la **figura 7**, se muestra de forma esquemática el diseño del estudio durante el período inicial (los 2 primeros meses postrasplante) y la fase de intervención, una vez llevada a cabo la aleatorización en uno de los dos grupos.

6.8. Objetivos de estudio y seguimiento.

6.8.1. Objetivo principal:

Figura 7. Esquema del diseño del estudio.



BA: bacteriuria asintomática; BMR: bacteria multirresistente; ITU: infección del tracto urinario; PNA: pielonefritis aguda; RTxR: receptor de un trasplante renal; UC: urocultivo.

El objetivo primario del estudio fue la incidencia del primer episodio de PNA bacteriana al final del seguimiento.

Aunque la mayoría de los estudios previos evaluaron la incidencia de todas las formas de infección urinaria sintomática [10, 50, 55], decidimos limitar el objetivo primario a PNA, ya que se trata de una entidad mejor definida y más consistente entre diferentes profesionales sanitarios. Además, sería más probable que la ITU inferior pudiera ser sobrediagnosticada en presencia de síntomas urinarios vagos e inespecíficos.

6.8.2. *Objetivos secundarios:*

- Incidencia acumulada de ITU inferior.
- Incidencia acumulada de ITU global.
- Incidencia acumulada de ITU que requirió ingreso en el hospital.
- Incidencia acumulada de rechazo agudo del injerto.
- Función del injerto a largo plazo, estimada por la tasa de filtrado glomerular a los 12 y 24 meses postrasplante.
- Incidencia acumulada de pérdida del injerto al final del período de seguimiento.
- Mortalidad por todas las causas.
- Incidencia acumulada de infección por *Clostridium difficile*, como medida indirecta de sobreexposición a tratamiento antibiótico.
- Incidencia acumulada de infección o colonización por bacterias multirresistentes, como medida de una posible selección secundaria a sobreexposición a ciclos de tratamiento antibióticos.

6.9. Análisis de los datos.

Los datos fueron analizados “por intención de tratar” (IdT) y “por protocolo” (PP). La

población por IdT consistió en todos los sujetos aleatorizados mientras que la población PP sólo incluyó aquellos sujetos que cumplieron de forma estricta el protocolo de estudio (es decir, recibieron tratamiento antibiótico para todos y cada uno de los episodios de BA en el grupo de tratamiento y para ninguno de ellos en el grupo control).

Sin embargo, dado que el número de pacientes del grupo de tratamiento en los que la intervención programada se pudo llevar a cabo de forma estricta fue más bajo de la esperado, se creó *a posteriori* un análisis “por protocolo modificado” (PPm). Para este análisis seleccionamos aquellos pacientes asignados al grupo de tratamiento que recibieron un curso apropiado de antibiótico (es decir, agente efectivo de acuerdo con el antibiograma en dosis adecuada durante una duración idónea) para:

- Todos los episodios de BA en caso de que el paciente desarrollara sólo 1 ó 2 episodios.
- O para al menos 2/3 del número total de episodios de BA en caso de que el paciente tuviera 3 o más episodios durante el seguimiento.

6.10. Pautas de inmunosupresión y profilaxis.

6.10.1. Tratamiento inmunosupresor de inducción:

- Todos los receptores de un órgano procedente de donante tras muerte circulatoria (asistolia) recibieron terapia de inducción con globulina antitimocítica de conejo (ATG-Fresenius®) a dosis de 1 mg/Kg día durante 5 a 7 días, seguido de introducción retrasada de un inhibidor de la calcineurina desde el día 6, a fin de minimizar el riesgo de nefrotoxicidad inducido por éstos.
- También recibieron terapia de inducción con ATG durante 1-3 días con inicio precoz de anticalcineurínicos desde el día 0 los receptores con algo riesgo inmunológico, es decir: aquellos con un panel reactivo de anticuerpos mayor del 50%, segundo TR cuando el primero se perdió por rechazo agudo en los

primeros 2 años, o aquellos que reciben un tercer o cuarto injerto.

- El tratamiento de inducción con anticuerpo monoclonal anti-CD25 (basiliximab, Simulect®) a dosis de 25 mg al día los días 0 y 4 fue reservado a pacientes con alto riesgo de nefrotoxicidad relacionada con los inhibidores de calcineurina (edad avanzada o comorbilidades pretrasplante) asociado a dosis bajas de tacrólimus (0,05 mg/kg/día) desde día 0.
- Se añadió rituximab (375 mg/m² de superficie corporal en un número de dosis variable) al tratamiento de inducción con ATG o basiliximab en pacientes hiperinmunizados con anticuerpos anti-HLA específicos de donante o como prevención de la recidiva de la glomeruloesclerosis segmentaria y focal.

6.10.2. Tratamiento inmunosupresor de mantenimiento:

La terapia de mantenimiento se llevó a cabo con 3 fármacos:

- Tacrolimus a dosis de 0,1 mg/kg/día para conseguir unos niveles diana de concentraciones plasmáticas valle de 10-15 ng/mL durante el primer mes y de 5-10 ng/mL a partir de entonces.
- Micofenolato de mofetilo (500-1000 mg 2 veces al día) o ácido micofenólico (360 mg 2 veces al día).
- Prednisona: 0,5 mg/kg/día con descenso progresivo a partir del día 20 al 30.
- Se empleó azatioprina (1-4 mg/kg/día) como antimetabolito en sustitución del micofenolato de mofetilo o del ácido micofenólico en pacientes con retraso en la cicatrización y/o complicaciones de la herida quirúrgica (fístulas, urinomas...).
- Se llevó a cabo una conversión secundaria a everolimus (0,75 mg/12 h ajustado para mantener concentraciones plasmáticas valle de 4-6 ng/mL) en casos seleccionados de nefrotoxicidad por anticalcineurínicos o complicaciones postrasplantes asociadas a la sobreinmunosupresión (neoplasias de nueva aparición o viremia persistente por VEB).

6.10.3. Regímenes de profilaxis antiinfectiva:

La profilaxis quirúrgica consistió en una dosis única de 2 gr de cefazolina intravenosa (o vancomicina en caso de alergia documentada a cefalosporinas). En pacientes con infección o colonización previa conocida por BMR se diseñó la pauta de forma individual para incluir aquellos microorganismos previamente aislados.

La profilaxis para la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* se realizó con trimetoprim-sulfametoxazol a dosis de 160/800 mg 3 días por semana o con una dosis mensual de pentamidina IV en paciente alérgicos durante los primeros 9 meses.

Los pacientes con alto riesgo de enfermedad por CMV, es decir, receptores seronegativos que recibieron un injerto de un donante seropositivo (D+/R-) o los pacientes que recibieron terapia de inducción con ATG, recibieron profilaxis universal con ganciclovir IV a dosis de 5 mgr/kg/día o valganciclovir a dosis de 900 mg/día durante los primeros 3-6 meses. La terapia anticipada no se llevó a cabo de forma sistemática en pacientes con riesgo intermedio (R+) que permanecieron asintomáticos durante el período de estudio.

En algunos casos seleccionados (neumopatía pretrasplante, retraso prolongado en la función del injerto, sobreinmunosupresión secundaria a tratamiento para rechazo agudo o aislamiento de *Aspergillus* spp. en muestras respiratorias, se administró profilaxis con equinocandina intravenosa durante 2-3 semanas.

6.11. Procedimiento quirúrgico:

El injerto renal se implantó extraperitonealmente en la fosa pélvica derecha. En pacientes que recibían su segundo trasplante el injerto se implantó en el lado contralateral. La reconstrucción vascular se llevó a cabo mediante anastomosis termino-

lateral venosa y arterial consecutiva. La anastomosis de la vía urinaria se realizó normalmente mediante una ureteroneocistostomía con técnica antirreflujo. La decisión para implantar un catéter ureteral doble J fue llevada a cabo intraoperatoriamente por el urólogo responsable del trasplante dependiendo de las condiciones de extracción del uréter, la técnica de ureteroneocistostomía y la naturaleza de las anastomosis. El doble J se retiró rutinariamente 3 semanas después de la cirugía si no existieron complicaciones urológicas. La sonda vesical se dejó colocada durante la intervención y se retiró lo antes posible entre la primera semana y el primer mes desde la cirugía, dependiendo de la capacidad vesical, el aspecto visual de la ureteroneocistostomía durante el procedimiento quirúrgico y la presencia de otras complicaciones urológicas.

La anastomosis ureterovesical se realizó usando una técnica intravesical en la inmensa mayoría de los pacientes. Se realizó técnica extravesical en menos del 5% de los casos y se requirió una anastomosis uretero-ureteral de forma ocasional. El doble J se implantó en todos los casos los que se usó una técnica extravesical y aproximadamente en la mitad de los casos en los que se usó una técnica intravesical.

6.12. Variables de estudio. Definiciones.

6.12.1. Variables recogidas:

Las variables fueron recogidas de forma prospectiva y registradas en un cuaderno de recogida de datos estandarizado y con arreglo al conjunto de definiciones de estudio. La base de datos digitalizada se encontraba protegida y debidamente anonimizada.

Se recogieron las variables agrupadas en los siguientes grupos:

- a) Variables relacionadas con el receptor que pudieran tener impacto en el desarrollo ulterior de infecciones urinarias:
 - o Características demográficas: edad, sexo.

- Comorbilidades: diabetes mellitus pretrasplante.
- Trasplante previo: número y tipo de trasplante (sencillo o doble).
- Etiología de la enfermedad renal subyacente.
- Necesidad de tratamiento sustitutivo de la función renal antes del trasplante (hemodiálisis o diálisis peritoneal) y fecha de inicio del mismo.
- Estado serológico frente a CMV.

b) Variables relacionadas con el donante:

- Edad del donante.
- Tipo de donante: cadáver (muerte encefálica), asistolia (corazón parado) o vivo.
- Estado serológico frente a CMV.

c) Variables relacionadas con el trasplante (con el procedimiento quirúrgico, inmunosupresión y profilaxis):

- Grado de compatibilidad HLA.
- Tiempo de isquemia fría.
- Tratamiento inmunosupresor de inducción empleado.
- Serología de CMV del donante y del receptor: ambas positivas (D+/R+), ambas negativas o doble negativo (D-/R-), donante negativo y receptor positivo (D-/R+) y donante positivo y receptor negativo o *missmatch* (D+/R-).
- Profilaxis contra CMV y *Pneumocystis jirovecii*.
- Inserción de catéter ureteral doble J. Fecha de retirada del mismo.
- Duración de sondaje vesical.
- Tiempo total de hospitalización tras el trasplante.
- Complicaciones en los primeros 2 meses postrasplante (desde el acto quirúrgico hasta el momento en que el paciente podría ser aleatorizado

para entrar en el estudio):

- Requerimientos transfusionales.
- Reintervención en la primera semana y en el primer mes postrasplante.
- Función retrasada del injerto.
- ITU inferior.
- PNA.
- Desarrollo posquirúrgico de seroma/linfocele.
- Desarrollo de fístula urinaria.
- Infección del lecho quirúrgico.
- Rechazo agudo.
- Colonización o infección por BMR.

d) Variables relacionadas con el seguimiento clínico de los pacientes:

- Intervalo de tiempo entre el trasplante y la inclusión en el estudio.
- Tiempo de seguimiento postrasplante.
- Tiempo de seguimiento tras la inclusión en el estudio.
- Filtrado glomerular en el momento de la inclusión en el estudio.

e) Variables relacionadas con la intervención y los objetivos del estudio:

- Uropatía obstructiva después de la inclusión en el estudio.
- PNA a lo largo del seguimiento.
- ITU inferior a lo largo del seguimiento.
- Hospitalización debida a infección urinaria.
- Infección o colonización por BMR tras la inclusión en el estudio.
- Rechazo agudo tras la inclusión en el estudio: número de episodios, relación temporal con episodio de PNA (si la hubiere), tipo de diagnóstico, tipo y grado de rechazo, tratamiento administrado.

- Pérdida del injerto.
 - Mortalidad por todas las causas.
 - Tasa del filtrado glomerular al año y a los 2 años.
 - Número de UCs realizados por paciente desde la inclusión en el estudio.
- f) Variables relacionadas con los episodios de BA e infección urinaria sintomática:
- Fecha.
 - Microorganismo responsable.
 - Bacteriemia concomitante.
 - Tratamiento administrado: agente antibiótico, dosis, posología, vía de administración, duración.
 - Resultado del UC de control post-tratamiento.

6.12.2. Definiciones de estudio:

- **Bacteriemia de origen urinario:** aislamiento de la misma bacteria que en el UC concomitante (mismo microorganismo, mismo antibiograma) en al menos un set (botella aerobia, anaerobia o ambas) de hemocultivos.
- **Bacteriuria significativa:** [43]
 - En mujeres se define como el aislamiento en 2 muestras consecutivas de orina de la misma cepa bacteriana en contaje cuantitativo $\geq 10^5$ UFC por mL,
 - En varones es suficiente el aislamiento de $\geq 10^5$ UFC por mL de una especie bacteriana en una única muestra de orina recogida en condiciones adecuadas
- **BA:** el diagnóstico de esta entidad requiere de la presencia de bacteriuria significativa en un paciente sin signos o síntomas de ITU [43].
- **Cura microbiológica:** se define como la ausencia del microorganismo aislado

en el UC previo al tratamiento (la misma especie bacteriana con el mismo perfil de sensibilidad en el antibiograma) a las 2 semanas de completado un ciclo antibiótico correcto, o como la resolución espontánea de la BA.

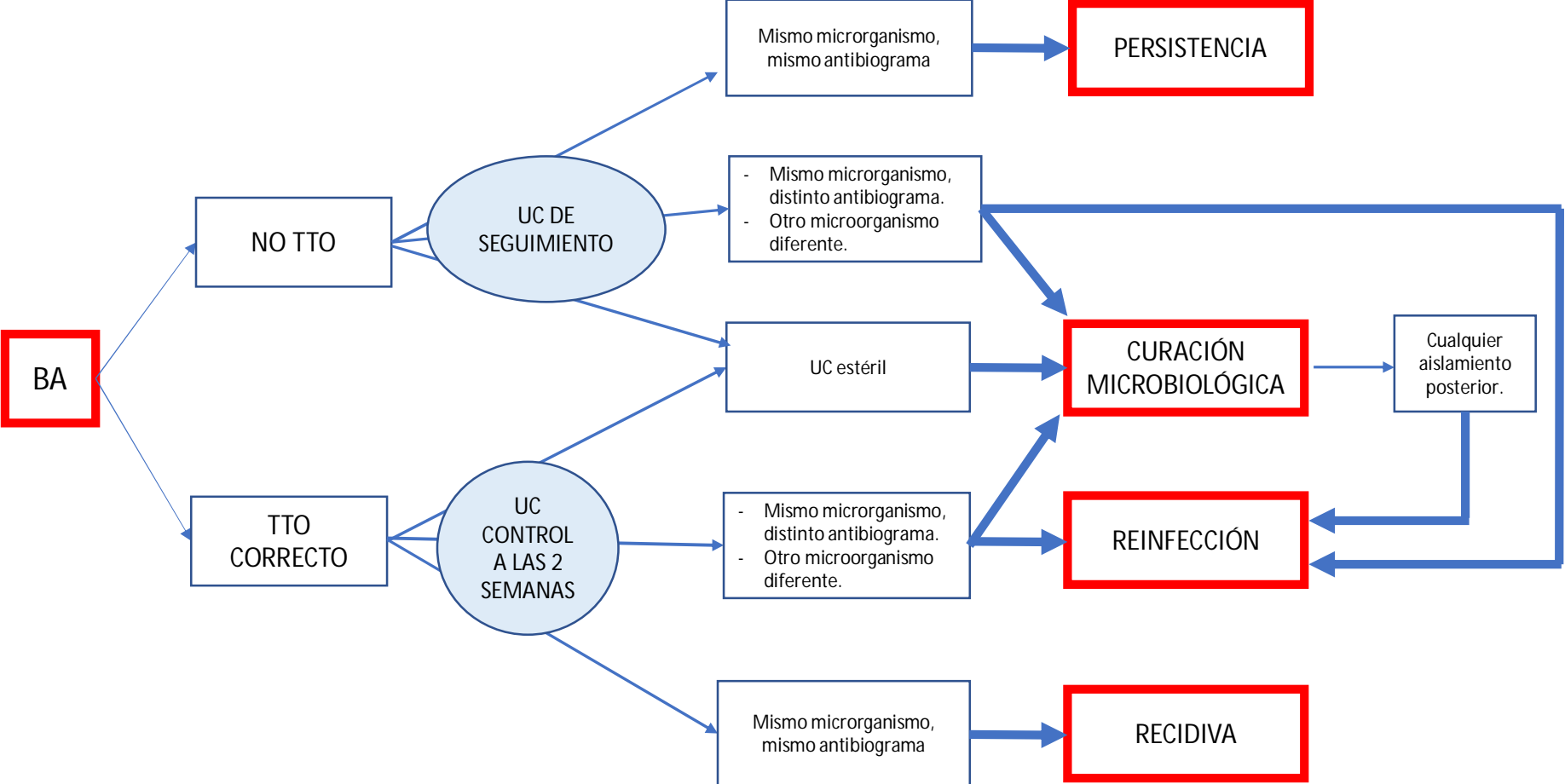
- **Filtrado glomerular estimado (FGe):** fue calculado mediante la ecuación Modification of Diet in Renal Disease con 4 variables (MDRD-4) [116].
- **Fístula urinaria / urinoma:** salida de orina al espacio perirrenal a través de una fuga en las suturas de la vía urinaria o una necrosis del uréter. Suele producir aumento del drenaje a través de la herida quirúrgica y retraso en la función del injerto. El análisis del líquido es similar a la orina, con concentraciones elevadas de potasio y creatinina [117].
- **Función retrasada del injerto:** necesidad de al menos una sesión de diálisis a lo largo de la primera semana postrasplante.
- **Grado de compatibilidad HLA:** número de incompatibilidades entre el donante y el receptor en antígenos HLA DR, B y A, determinadas mediante microlinfocitotoxicidad (One Lambda, Canogo Park, CA, EEUU). Cada uno de los loci de un determinado gen HLA tiene dos alelos, por lo que podría haber un total de 6 incompatibilidades entre el donante y el receptor.
- **Infección del lecho quirúrgico:** infección en los 30 primeros días tras la intervención, con afectación de piel, tejido celular subcutáneo o tejidos blandos profundos en el mismo sitio de la herida quirúrgica con aislamiento del mismo microorganismo en al menos dos cultivos obtenidos de forma aséptica (preferiblemente mediante aspiración con jeringa) o de una muestra obtenida en el curso de una exploración intraoperatoria.
- **Infección del tracto urinario (ITU):** episodios sintomáticos de invasión monomicrobiana del tracto urinario, que incluye ITU inferior y PNA.
- **ITU inferior:** se define por la presencia de bacteriuria y síntomas miccionales irritativos (disuria, polaquiuria o tenesmo-urgencia miccional), en ausencia de criterios diagnósticos para pielonefritis.

- **Infección por *C. difficile***: se define como la concurrencia de diarrea (tres o más deposiciones no formadas en 24 horas) y la presencia de un test de detección de *C. difficile* toxigénico en heces positivo [118].
- **Multirresistencia**: se define como la no susceptibilidad a al menos un agente en tres o más categorías de antimicrobianos [119].
- **Pérdida del injerto**: vuelta permanente a diálisis o trasplante.
- **Persistencia**: se define como el crecimiento del mismo microorganismo (la misma especie bacteriana con el mismo perfil de sensibilidad en el antibiograma) en el siguiente UC, cuando el episodio previo de BA no recibió tratamiento.
- **Pielonefritis aguda (PNA)**: se define por la presencia simultánea de fiebre y bacteriuria y/o bacteriemia junto con al menos uno de los siguientes síntomas: dolor lumbar, dolor sobre el injerto renal, tiritona y/o síntomas miccionales irritativos [43].
- **Rechazo agudo del injerto**: presencia de criterios histológicos propuestos en la clasificación de Banff 2015 [120] para el rechazo agudo mediado por linfocitos T o en la clasificación de Banff 2013 [121] para el rechazo agudo mediado por anticuerpos. En ausencia de confirmación histológica se aceptó como diagnóstico de probabilidad el desarrollo de deterioro agudo del FGGe sin causa alternativa con posterior normalización tras aumento del tratamiento inmunosupresor (bolos de corticoesteroides o administración de una o varias dosis de ATG) [122].
- **Recidiva**: se define como el crecimiento del mismo microorganismo (la misma especie bacteriana con el mismo perfil de sensibilidad en el antibiograma) aislado en el cultivo de orina pretratamiento en el UC de control recogido 2 semanas después de completado un ciclo antibiótico correcto. Se permitieron ligeras diferencias en el patrón de sensibilidad a antimicrobianos que pudieran ser atribuibles a la variabilidad intra-ensayo entre ambos métodos de microdilución.

- **Reinfección** se define como:
 - o el aislamiento en el UC de control a las 2 semanas de terminado un ciclo antibiótico correcto de:
 - un microorganismo diferente.
 - o de un microorganismo de la misma especie, pero con diferente perfil de susceptibilidad en el antibiograma.
 - o o como el aislamiento de cualquier microorganismo una vez que el UC previo, obtenido como test de curación fuese negativo.
- **Serología positiva frente a CMV:** demostración de anticuerpos IgG frente a CMV en suero mediante un método de quimioluminiscencia (LIAISON®, DiaSorin, Saluggia, Italia).
- **Seroma / linfocele:** colección de linfa que se produce alrededor del injerto renal por sección de los conductos linfáticos aferentes durante el acto quirúrgico y que puede cursar de forma asintomática, detectándose por el hallazgo de una colección septada anecoica en las técnicas de imagen o bien producir sintomatología como aumento del drenaje a través de la herida quirúrgica y retraso en la función del injerto con disminución de la excreción urinaria si produce compresión del uréter. El análisis citobioquímico del líquido es similar al plasma [117].
- **Tiempo de isquemia fría:** tiempo transcurrido (en horas) desde la implantación del injerto hasta la reperusión del órgano.
- **Trasplante doble:** colocación en un mismo receptor de los dos injertos renales procedentes de un mismo donante.

En la **figura 8** se muestra un esquema de los diferentes resultados posibles tras el UC de control (definidos en esta sección) después de un episodio dado de BA.

Figura 4. Esquema de los posibles resultados del UC de control tras tratamiento o no tratamiento del episodio de BA.



BA: bacteriuria asintomática; UC: urocultivo.

6.13. Métodos microbiológicos:

Las muestras de orina fueron obtenidas según las recomendaciones de la Sociedad Española de Microbiología y Enfermedades Infecciosas (SEIM) para minimizar el riesgo de contaminación. Los pacientes recibieron instrucciones para realizar una recogida adecuada de la muestra: se les recomendó recoger la primera orina de la mañana y sin forzar la ingesta hídrica.

Las mujeres debían mantener los labios mayores separados al comenzar la micción, desechar la primera parte de la micción (orina uretral) y recoger la micción media sin interrumpir el flujo de la orina, colocando el recipiente de forma adecuada para la recogida de la muestra. Los varones debían mantener el prepucio retraído al comenzar la micción. Al igual que las mujeres, debían desechar la primera parte de la micción y recoger la micción media sin interrumpir el flujo de la orina, colocando el recipiente de forma adecuada. La muestra de orina se recogió en un recipiente de plástico estéril, de boca ancha sin fugas, correctamente cerrado o bien se recogió directamente en el hisopo de microbiología con medio de transporte UriSwab® (Copan Diagnostics, Inc, USA).

Dichas muestras fueron procesadas de acuerdo con las recomendaciones vigentes [123] y cultivadas, usando un asa calibrada 1/100 y el sistema de inoculación automático (Walk Away Specimen Processor Instrument, Copan Diagnostics Inc, Murrieta, CA), en agar sangre y agar MacConckey a 36°C durante 18-24 horas.

La identificación bacteriana y los test de susceptibilidad antimicrobiana se llevaron a cabo por el sistema automático MicroScan Walkaway (Siemens, Sacramento, CA) e interpretados de acuerdo con las guías del *Clinical and Laboratory Standard Institute* (CLSI) hasta 2012 y el *European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) posteriormente.

6.14. Aspectos éticos:

El protocolo original del estudio "*Estudio comparativo prospectivo sobre tratamiento de la bacteriuria asintomática en sujetos portadores de trasplante renal*" (investigador principal Dr. Francisco López Medrano) fue aprobado por el Comité Investigación Clínica del Hospital 12 de Octubre con fecha del 13 de marzo de 2008, código interno 08/054 (**Anexo I**).

La realización del estudio fue comunicada al Servicio de Nefrología, a la Unidad de TR y al Servicio de Microbiología.

Se entregó a todos los potenciales participantes una Hoja de Información al Paciente y se les solicitó el Consentimiento Informado (**Anexo II**) que debió ser firmado por el propio paciente antes de ser incluido en el estudio, de acuerdo con la Declaración de Helsinki.

Toda la información fue tratada de forma estrictamente confidencial con arreglo a la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal y a la Ley de Investigación Biomédica 14/2007.

El estudio fue llevado a cabo siguiendo los principios de la Declaración de Estambul y fue registrado en ClinicalTrials.gov (NCT02373085).

6.15. Análisis estadístico:

Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias y porcentajes. Las variables cuantitativas se describieron mediante sus medidas de tendencia central (media o mediana) acompañadas de la correspondiente medida de dispersión (desviación estándar o rango intercuartílico, respectivamente), según presentaran o no una distribución normal. La normalidad de las variables cuantitativas fue evaluada mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. La igualdad de varianzas fue testada mediante la prueba de Levène.

Las variables categóricas se compararon mediante la prueba de χ^2 o el test exacto de Fisher, en caso de que la frecuencia esperada fuera menor de 5 en más del 20% de las casillas. Las variables cuantitativas continuas fueron comparadas mediante la prueba de la t de Student cuando presentaban una distribución normal, o con la prueba no paramétrica de la U de Mann-Whitney en caso contrario.

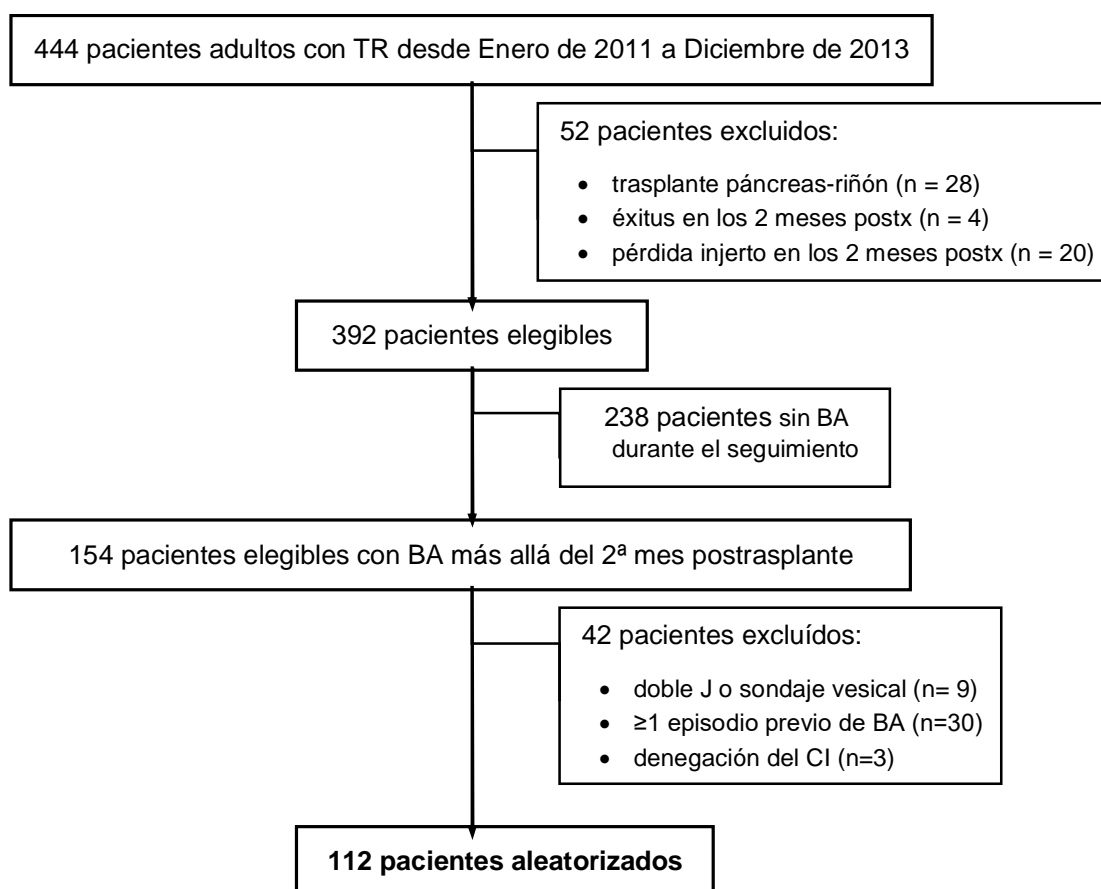
El efecto de la intervención testada fue expresado como *odds ratios* (OR) con intervalos de confianza (IC) del 95%. Para considerar la incidencia acumulada de cada variable resultado al final del seguimiento se tuvieron en cuenta sólo los primeros episodios. Todos los test de contraste de hipótesis fueron bilaterales (dos colas). Se fijó un valor de $P < 0,05$ como nivel de significación estadística. Se empleó el paquete estadístico SPSS versión 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EEUU) para la realización de todos los análisis.

7. RESULTADOS

7.1. Disposición de los pacientes y características basales.

De los 444 pacientes que fueron sometidos a un TR durante el período de estudio, 392 fueron potencialmente elegibles por no presentar ningún criterio de exclusión inicial. Se detectó al menos un episodio de BA más allá del segundo mes postrasplante en 154 pacientes (el 39,3%). De ellos, 3 pacientes se negaron a participar, 9 fueron excluidos debido a la presencia de doble J o sonda vesical y 30 por constituir fallos en el “screening”, al tratarse de pacientes que ya habían presentado algún episodio de BA pasados los 2 meses postrasplante y que no fueron detectados a tiempo como para poder ser aleatorizados e incluidos en el estudio.

Figura 9. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio:



BA: bacteriuria asintomática; CI: consentimiento informado; TR: trasplante renal; postx: postrasplante;

Las características basales de estos 30 pacientes no fueron significativamente diferentes al resto de la cohorte. Finalmente 112 pacientes fueron sometidos a aleatorización (**Figura 9**)

De estos 112 pacientes, 53 fueron asignados mediante el sistema de aleatorización al grupo de tratamiento o brazo experimental (tratamiento sistemático de todos los episodios de BA) y 59 al grupo control (no tratamiento de los episodios de BA) constituyendo, por tanto, la población por IdT. Ambos grupos estaban uniformemente balanceados en sus características basales antes de ser incluidos en el estudio. En la **tabla 1**, se recogen las características demográficas y las características clínicas pretrasplante de los receptores incluidos en el estudio.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas basales de la población por IdT.

	Grupo tratamiento (n = 53)	Grupo control (n = 59)	P-valor
Edad del receptor, años (media \pm DE)	55,4 \pm 14,5	53 \pm 15,8	0,40
Sexo masculino [n (%)]	28 (52,8)	31 (52,5)	0,97
Diabetes mellitus pretrasplante [n (%)]	18 (34)	13 (22)	0,16
TR previo [n (%)]	7 (13,2)	9 (15,3)	0,75
Etiología de la enfermedad renal de base [n (%)]			
o Glomerulonefritis	10 (18,9)	14 (23,7)	0,69
o Nefropatía diabética	15 (28,3)	11 (18,6)	0,32
o Nefroangiosclerosis	3 (5,7)	8 (13,6)	0,21
o Poliquistosis	11 (20,8)	5 (8,5)	0,11
o Otras	14 (26,4)	21 (35,6)	0,39
Diálisis pretrasplante [n (%)]	47 (88,7)	53 (89,8)	0,84
o Tiempo en diálisis, meses [mediana (rango)]	13 (0-98)	18,6 (0-198)	0,48
DE: desviación estándar, IdT: "intención de tratar", TR: trasplante renal			

La edad media de los pacientes incluidos en el estudio fue de 55,4 \pm 14,5 años en el grupo de tratamiento y de 53 \pm 15,8 años en el grupo control. El 52% de los pacientes

eran varones en ambos grupos. Hubo un 34% de diabéticos en el grupo de tratamiento y un 22% en el grupo control, aunque sin diferencias significativas. La enfermedad renal de base más frecuente fue la nefropatía diabética, seguida de la poliquistosis y la glomerulonefritis entre los pacientes del grupo del tratamiento. En el grupo control fue la glomerulonefritis, seguida de la nefropatía diabética y la nefroangioesclerosis. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los porcentajes. Un 13,2 % de pacientes en el grupo de tratamiento y un 15,3% en el grupo control había recibido previamente un TR, respectivamente. La inmensa mayoría de los pacientes en ambos grupos había recibido antes terapia sustitutiva renal (88,7% en el grupo de tratamiento y 89,8% en el grupo de control).

Tabla 2. Características relacionadas con el TR de la población por IdT.

	Grupo tratamiento (n = 53)	Grupo control (n = 59)	P-valor
Edad del donante, años (media ± DE)	56,2 ± 15,5	54,2 ± 15,2	0,49
Tipo de donación [n (%)]			
• Donación tras muerte encefálica	26 (49,1)	37 (62,7)	0,20
• Donación tras muerte circulatoria (asistolia)	21 (39,6)	16 (27,1)	0,23
• Donación de vivo	6 (11,3)	6 (10,2)	0,84
Doble TR [n (%)]	2 (3,8)	0 (0,0)	0,22
Tiempo de isquemia fría, horas (media ± DE)	16,5 ± 8,1	16,3 ± 7	0,89
Número de incompatibilidades HLA [mediana (rango)]	4 (0-6)	5 (0-6)	0,40
Terapia de inducción con ATG [n (%)]	26 (49,1)	21 (35,6)	0,21
Serostatus D+/R- para CMV [n (%)]	4 (7,5)	5 (8,5)	1,00
Profilaxis anti-CMV [n (%)]	26 (49,1)	28 (47,5)	0,86
Profilaxis para <i>P. jirovecii</i> (cotrimoxazol 9 meses) ^a	52 (98,1)	57 (96,6)	0,62
ATG: globulina antitimocítica; CMV: citomegalovirus; D: donante; DE: desviación estándar; HLA: "human leukocyte antigen"; IdT: "intención de tratar"; R: receptor; TR: trasplante renal.			
^a Los 3 pacientes restantes recibieron pentamidina intravenosa.			

Tampoco hubo diferencias significativas en las variables relacionadas con el trasplante, las características inmunológicas y de profilaxis entre ambos grupos de estudio (**tabla 2**).

La edad media de los donantes fue parecida en ambos grupos (56,2 ± 15,5 años en el grupo de tratamiento vs. 54,2 ± 15,2 en el grupo control), el tipo de donación más frecuente en ambos grupos de estudio fue de donante en muerte encefálica, seguido de donante en asistolia y con menor frecuencia de donante vivo. Sólo hubo dos receptores de un trasplante doble, ambos aleatorizados en el grupo de tratamiento, sin que esto supusiera una diferencia estadísticamente significativa. El tiempo de isquemia fría fue similar en ambos grupos de estudio (16,5 ± 8,1 horas en el grupo de tratamiento vs. 16,3 ± 7 en el grupo control). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la mediana del número de incompatibilidades HLA ni en el porcentaje de pacientes que recibieron inducción con ATG. El porcentaje de pacientes con *missmatch* serológico para CMV fue pequeño en ambos grupos (7.5% en el grupo de tratamiento y 8,5% en el grupo control), aunque, debido a la terapia de inducción con ATG casi la mitad de los pacientes en ambos grupos recibieron profilaxis para CMV durante los primeros 3-6 meses postrasplante. La inmensa mayoría de los pacientes en ambos grupos recibieron profilaxis para la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* con trimetoprim-sulfametoxazol durante los primeros 9 meses postrasplante.

7.2. Eventos ocurridos desde el trasplante hasta el inicio del reclutamiento.

Dado que, por el diseño del estudio, los pacientes sólo podían ser reclutados si desarrollaban BA más allá del segundo mes postrasplante, era muy importante que los procedimientos urológicos y complicaciones postquirúrgicas ocurridas entre el momento del trasplante y el momento en que los pacientes pudieran ser incluidos en el estudio

estuvieran bien distribuidos entre ambos grupos de estudio. La **tabla 3** recoge las variables relacionadas con la instrumentación del tracto urinario y las complicaciones ocurridas en el postrasplante inmediato. A pesar de las variaciones en los porcentajes en algunas de ellas, las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Tabla 3. Características relacionadas con el postrasplante de la población por IdT.

	Grupo tratamiento (n = 53)	Grupo control (n = 59)	P-valor
Duración del ingreso del TR, días [mediana (rango)]	14 (7-44)	16 (8-67)	0,11
Colocación de catéter ureteral doble-J [n (%)]	32 (60,4)	31 (52,5)	0,40
Duración de la cateterización, días (media ± DE)	28,5 ± 9,6	30,8 ± 12	0,41
Sondaje vesical durante más de 15 días [n (%)]	16 (30,2)	18 (30,5)	0,97
Sondaje vesical durante más de 30 días [n (%)]	2 (3,7)	3 (5,1)	1,00
Complicaciones en el postrasplante inmediato [n (%)]			
• Necesidad de transfusión ^a	9 (16,9)	18 (30,5)	0,09
• Reintervención en los primeros 7 días postrasplante	2 (3,8)	4 (6,8)	0,68
• Reintervención en los primeros 30 días postrasplante	5 (9,4)	6 (10,2)	0,89
• Función retrasada del injerto	28 (52,8)	35 (59,3)	0,49
• Infección del lecho quirúrgico ^b	4 (7,5)	9 (15,3)	0,20
• Seroma/linfocele postoperatorio ^b	6 (11,3)	13 (22)	0,13
• Fístula urinaria ^b	3 (5,7)	4 (6,8)	1,00
• Rechazo agudo del injerto ^b	4 (7,5)	6 (10,1)	0,87
• Colonización/infección por bacterias MR [n (%)] ^b	9 (16,9)	9 (15,2)	0,80
• ITU (global) ^b	7 (13,2)	9 (15,2)	0,97
○ PNA ^b	5 (9,4)	4 (6,8)	0,73

DE: desviación estándar; IdT: "intención de tratar"; MR: multirresistente; TR: trasplante renal.

^a Durante el procedimiento quirúrgico o en la primera semana.

^b En los primeros 2 meses postrasplante (previo a la inclusión en el estudio).

La mediana de duración del ingreso fue similar en ambos grupos (14 días en el grupo de tratamiento vs. 16 en el grupo control). Un porcentaje similar de pacientes requirió

colocación de catéter ureteral doble-J (60,4% en el grupo de tratamiento y 52,5% en el grupo control) con una duración similar de inserción del mismo ($28,5 \pm 9,6$ días en el grupo de tratamiento vs. $30,8 \pm 12$ en el grupo control). La sonda vesical se utilizó sistemáticamente en todos los pacientes durante el acto quirúrgico y se retiró lo antes posible en el postoperatorio, a pesar de ello, el 30% de los pacientes en ambos grupos portó la sonda vesical durante más de 15 días y un porcentaje pequeño (3,7% en el grupo de tratamiento y 5,1% en el grupo control) mantuvo el sondaje vesical durante más de 30 días.

En cuanto a las complicaciones ocurridas en los dos primeros meses postrasplante que pudieron tener impacto en el desarrollo posterior de infecciones urinarias tampoco hubo diferencias significativas entre los dos grupos de estudio.

Un 17% de pacientes del grupo de tratamiento precisó transfusión de hemoderivados durante la cirugía o en la primera semana postrasplante vs. un 30% de los pacientes del grupo control. Aproximadamente hasta un 10% de los pacientes en cada grupo precisó ser sometido a una reintervención quirúrgica en el primer mes postrasplante. Más de la mitad de los pacientes de ambos grupos presentó función retrasada del injerto y requirió hemodiálisis durante la primera semana postrasplante. Un 7,5% de pacientes del grupo de tratamiento y un 15,3% de pacientes del grupo control fueron diagnosticados de infección del lecho quirúrgico en el postrasplante inmediato. Un 11,3% de pacientes del grupo de tratamiento fueron diagnosticados de seroma o linfocelo postoperatorio y un 5,7% de fístula urinaria vs. 22% y 6,8% respectivamente en el grupo control.

En cuanto a episodios de rechazo agudo en los 2 primeros meses postrasplante, 4 pacientes del grupo de tratamiento (el 7,5%) tuvieron este diagnóstico vs. 6 pacientes (el 10,1%) en el grupo control. Los detalles de diagnóstico y tratamiento serán descritos más adelante.

Tabla 4. Características clínicas y microbiológicas de los episodios de ITU en los dos primeros meses postrasplante (previo a la inclusión en el estudio).

Tipo de infección	Grupo de estudio	Microorganismo aislado	Sepsis	Bacteriemia	Ingreso	Tratamiento	Dosis y vía	Duración del tto (días)	Cura bacteriológica
PNA	Tratamiento	<i>Escherichia coli</i>	Sí	Sí	Sí	Meropenem	1 g/12 h IV	10	No
PNA	Tratamiento	<i>Escherichia coli</i>	No	No	Sí	Ciprofloxacino	250 mg/12 h VO	7	No
PNA	Tratamiento	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Sí	Sí	Sí	Ceftriaxona	2 g/24 h IV	12	Sí
PNA	Tratamiento	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	No	No	No	Ciprofloxacino	500 mg/12 h VO	10	Sí
PNA	Tratamiento	<i>Escherichia coli</i>	Sí	No	Sí	Cefixima	400 mg/12 h VO	14	Sí
PNA	Control	<i>Escherichia coli</i>	Sí	Sí	Sí	Meropenem	1 g/12 h IV	12	Sí
PNA	Control	<i>Enterococcus faecalis</i>	No	No	Sí	Ampicilina	1 g/6 h IV	14	Sí
PNA	Control	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	No	Sí	Sí	Ertapenem	1 g/24 h IV	21	Sí
PNA	Control	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	No	No	No	Ciprofloxacino	500 mg/12 h VO	7	Sí
ITUB	Tratamiento	<i>Enterococcus faecalis</i>	No	No	No	Amoxicilina	1 g/8 h IV	10	Sí
ITUB	Tratamiento	<i>Escherichia coli</i>	No	No	No	Fosfomicina	500 mg/8 h VO	7	Sí
ITUB	Control	<i>Enterococcus faecalis</i>	No	No	No	Ciprofloxacino	500 mg/12 h VO	8	No
ITUB	Control	<i>Escherichia coli</i>	No	No	No	Cefixima	400 mg/12 h VO	5	No
ITUB	Control	<i>Escherichia coli</i>	No	No	No	Amoxicilina-clavulánico	875 mg/8 h VO	10	No
ITUB	Control	<i>Escherichia coli</i>	No	No	No	Amoxicilina-clavulánico	875 mg/8 h VO	7	Sí
ITUB	Control	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	No	No	No	Ciprofloxacino	500 mg/12 h VO	7	Sí

ITU: infección del tracto urinario; ITUB: infección del tracto urinario bajo; IV: vía intravenosa; PNA: pielonefritis aguda; VO: vía oral.

Durante los dos primeros meses postrasplante 7 pacientes en el grupo de tratamiento (el 13,2%) sufrieron algún episodio de infección urinaria, 5 de las cuales cumplieron los criterios de PNA y 2 de ITU bajo. En el grupo control fueron 9 pacientes (el 15,2%) los que sufrieron algún episodio de infección urinaria durante este período: 4 sufrieron una PNA y 5 una ITU bajo. Los detalles microbiológicos y de tratamiento de dichos episodios están recogidos en la **tabla 4**.

Uno de los objetivos secundarios del ensayo fue la infección o colonización por BMR en ambos grupos de estudio, como medida indirecta del impacto de la carga del tratamiento antimicrobiano recibido, por lo que consideramos necesario medir los pacientes que ya presentaban infección o colonización en los primeros 2 meses postrasplante, antes de la aleatorización y, por tanto, sin haber recibido aún ningún tipo de intervención de estudio. Un porcentaje similar de pacientes (16,9% en el grupo de tratamiento vs. 15,2% en el grupo control) presentaba algún aislamiento microbiológico de una BMR, como aparece detallado en la **tabla 5**.

Tabla 5. Bacterias MR aisladas en la población por IdT en los 2 primeros meses postrasplante.

	Grupo tratamiento (n = 53)	Grupo control (n = 59)
TOTAL	9 (16,9)	9 (15,2)
○ <i>Escherichia coli</i> BLEE	3	4
○ <i>Klebsiella pneumoniae</i> BLEE	2	1
○ <i>Enterobacteria</i> con carbapenemasa	2	3
○ <i>Pseudomonas aeruginosa</i> MR	2	0
○ SAOR	0	1

BLEE: betalactamasa de espectro extendido; IdT: intención de tratar; MR: multirresistente; SAOR: *Staphylococcus aureus* oxacilin resistente.

7.3. Inclusión y seguimiento:

El primer paciente fue incluido en el estudio el 17 de abril de 2011 (fecha de trasplante:

15 de febrero de 2011). El último paciente fue incluido el 28 de febrero de 2014 (fecha de trasplante: 4 de diciembre de 2013).

La mediana de los intervalos entre el trasplante y el momento de inclusión en el estudio fue de 83 días (rango: 57-606 días). Sólo 9 pacientes (el 8% de la cohorte) fueron incluidos en el estudio más allá del primer año postrasplante.

7.3.1. Seguimiento postrasplante:

La mediana de seguimiento postrasplante en toda la cohorte fue de 24 meses (rango: 2,73-24 meses). Un 86,6% de los pacientes (98 pacientes en total) fueron seguidos hasta al menos los 12 meses postrasplante y el 54,4% (61 pacientes) hasta los 24 meses postrasplante. Catorce pacientes fueron sacados precozmente del estudio debido a la aplicación del protocolo de estudio: 9 pacientes porque desarrollaron PNA (objetivo primario del estudio), 3 pacientes porque murieron y 2 pacientes porque perdieron el injerto y regresaron a terapia sustitutiva renal.

El seguimiento no llegó al año postrasplante en un total de 14 pacientes: en 9 de ellos este hecho se justifica por la aplicación del protocolo de estudio (el seguimiento se abandonó precozmente por el desarrollo del objetivo primario del estudio en 8 de ellos y por pérdida del injerto en otro paciente). En los 5 restantes el seguimiento fue menor de 12 meses, pero superó los 9 meses después del trasplante.

7.3.2. Seguimiento post-reclutamiento:

La mediana de seguimiento después de la inclusión en el estudio fue de 16,9 meses (rango: 0,43-22 meses). El seguimiento post-reclutamiento fue menor de 12 meses en 19 pacientes debido a la aplicación del protocolo de estudio (9 desarrollaron el objetivo primario, 1 murió, otro perdió el injerto y en 8 se terminó el seguimiento porque alcanzaron los 24 meses postrasplante). Otros 14 pacientes fueron seguidos menos de

12 meses desde el reclutamiento, aunque todos ellos superaron los 6 meses de seguimiento desde el reclutamiento.

En la **tabla 6** se puede observar que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los períodos de seguimiento postrasplante y post-reclutamiento entre ambos grupos de estudio. A pesar de la variabilidad en los intervalos entre la fecha del trasplante y el momento en que los pacientes fueron incluidos en el estudio, no hubo diferencias significativas en la tasa de filtrado glomerular entre ambos grupos de estudio en el momento del reclutamiento ($41,2 \pm 20,4$ mL/min/1,73 m² en el grupo de tratamiento vs. $41,8 \pm 21,5$ mL/min/1,73 m² en el grupo control).

Tabla 6. Detalles del seguimiento de la población por IdT ^a.

	Grupo tratamiento (n = 53)	Grupo control (n = 59)	P-valor
Intervalo entre el trasplante y el reclutamiento, días [mediana (rango)]	81 (60-606)	91 (57-500)	0,42
Seguimiento postrasplante, meses [mediana (rango)]	21,7 (3,6-24)	24 (2,7-24)	0,38
Seguimiento post-reclutamiento, meses [mediana (rango)]	16,8 (1,4-22)	17 (0,4-22)	0,63
FGe en el momento del reclutamiento, mL/min/1,73 m ² (media ± DE)	$41,2 \pm 20,4$	$41,8 \pm 21,5$	0,88

DE: desviación estándar; FGe: filtrado glomerular estimado, IdT: intención de tratar.

7.4. Episodios de rechazo ocurridos durante el seguimiento:

En total, 22 pacientes de la cohorte fueron diagnosticados de 27 episodios de rechazo del injerto a lo largo del período de estudio. No hubo diferencias significativas entre el número, ni el tipo de rechazo entre ambos grupos de estudio (10 pacientes sufrieron 11 episodios en el grupo de tratamiento y 12 pacientes sufrieron 16 episodios en el grupo control).

Tabla 7. Características de los episodios de rechazo en ambos grupos de estudio.

	Población total (n = 112)	Grupo tto (n = 53)	Grupo control (n = 59)	P-valor
Cualquier rechazo del injerto [n (%)]	22 (19,6)	10 (18,8)	12 (20,3)	1,00
o ≥2 episodios	5 (4,4)	1 (1,9)	4 (6,7)	0,36
o Pérdida del injerto debida a rechazo	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (1,6)	1,00
Intervalo entre el trasplante y el primer episodio de rechazo [n (%)]				
o <30 días	6 (27,3)	2 (20,0)	4 (33,3)	0,64
o 30-180 días	8 (36,3)	4 (40,0)	4 (33,3)	1,00
o 180-365 días	7 (31,8)	4 (40,0)	3 (25,0)	0,65
o >365 días	1 (4,5)	0 (0,0)	1 (8,3)	1,00
Número total de episodios	27	11	16	
Episodios probados con biopsia [n (%)]	22 (81,5)	7 (63,6)	15 (93,7)	0,12
o Cambios mediados por Ac	2 (9,1)	2 (28,5)	0 (0,0)	0,09
o Borderline	4 (18,1)	3 (42,8)	1 (6,6)	0,07
o Grado IA mediado por células T	3 (13,6)	1 (14,3)	2 (13,3)	1,00
o Grade IB mediado por células T	2 (9,1)	0 (0,0)	2 (13,3)	1,00
o Grado IIA mediado por células T	7(31,8)	1 (14,3)	6 (40,0)	0,35
o Grade IIB mediado por células T	2 (9,1)	0 (0,0)	2 (13,3)	1,00
o Crónico	2 (9,1)	0 (0,0)	2 (13,3)	1,00
Terapia anti-rechazo [n (%)]				
o Esteroides	18 (66,6)	8 (72,7)	10 (62,5)	0,69
o Esteroides + ATG	2 (7,4)	1 (9,1)	1 (6,2)	1,00
o ATG	1 (3,7)	0 (0,0)	1 (6,2)	1,00
o Esteroides + plasmaféresis + IgsIV	2 (7,4)	1 (9,1)	1 (6,2)	1,00
o Esteroides + rituximab + IgsIV	1 (3,7)	0 (0,0)	1 (6,2)	1,00
o ATG + plasmaféresis + IgsIV	1 (3,7)	0 (0,0)	1 (6,2)	1,00
o Rituximab	1 (3,7)	1 (9,1)	0 (0,0)	1,00
o No hay datos disponibles	1 (3,7)	0 (0,0)	1 (6,2)	1,00
ATG: globulina antitímocítica, IgsIV: inmunoglobulinas intravenosas, tto: tratamiento.				

En la **Tabla 7** se pueden consultar los detalles sobre los episodios de rechazo (tiempo

entre el trasplante y el diagnóstico, grado de rechazo histológico y tratamiento administrado). No hubo diferencias significativas en ninguna de las variables entre ambos grupos de estudio.

7.5. Cumplimiento del protocolo de estudio:

Dado el alto número de UC por paciente realizados a lo largo del período de estudio [18,2 (DE 6,2)], las transgresiones ocasionales del protocolo de estudio fueron inevitables. Tan sólo el 49,1% (26 de los 53 pacientes) del grupo de tratamiento y el 84,7% (50 de los 59 pacientes) del grupo control cumplieron estrictamente el protocolo y constituyen por tanto la población PP.

Debido al gran esfuerzo realizado para tratar los episodios de BA en los pacientes del grupo de estudio, decidimos, como se detalla en la sección “Pacientes y Métodos”, llevar a cabo un análisis adicional que denominamos PPM. Este análisis se realizó con el fin de no excluir a todos aquellos pacientes que recibieron varios ciclos de tratamiento para múltiples episodios de BA y en los que, por diversas razones, alguno de ellos se dejó sin tratar.

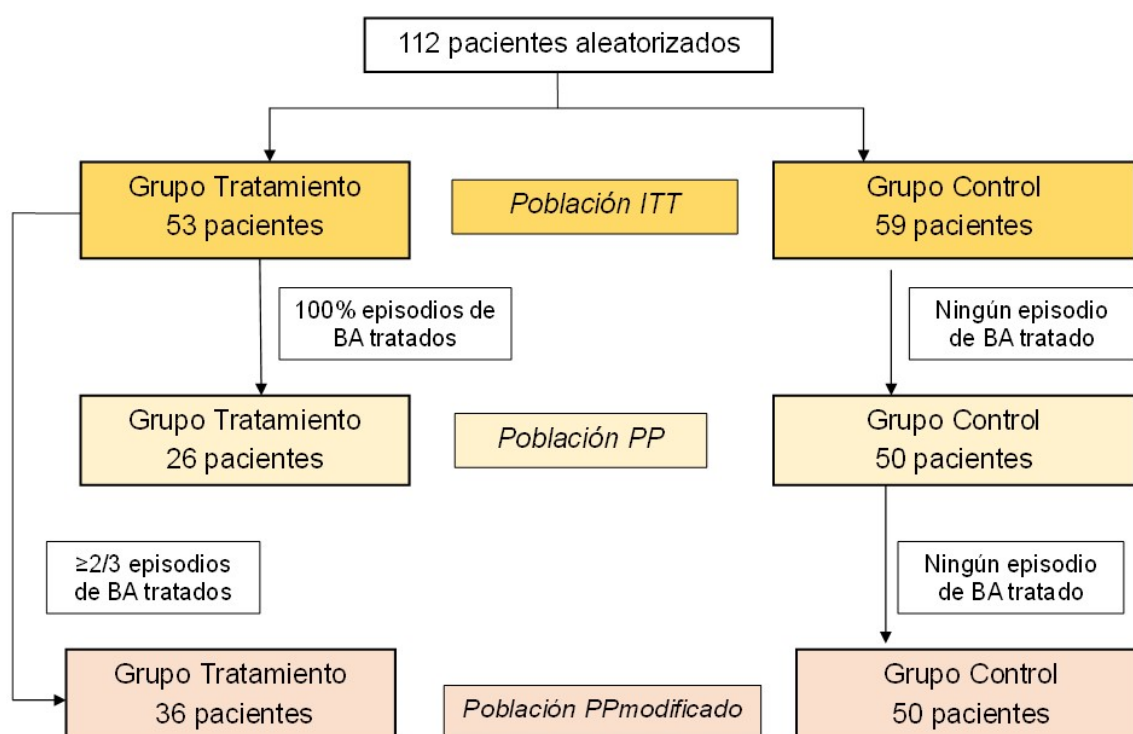
Si el paciente asignado al grupo de tratamiento desarrolló sólo 1 ó 2 episodios de BA durante el seguimiento, debía haber recibido tratamiento para todos ellos para poder ser incluido en el análisis PPM. Si el paciente desarrolló 3 o más episodios, se incluyó en el análisis PPM si recibió tratamiento adecuado para al menos 2/3 del número total de episodios de BA.

El 67,9% de los pacientes asignados al grupo de tratamiento (36/53) cumplieron estos criterios y pudieron, por tanto, incluirse en el análisis PPM (**Figura 10**)

Siguiendo el protocolo de estudio, el UC de “test de curación” fue recogido según el plan establecido (2 semanas después de completar el tratamiento antibiótico) en el 90% de

los episodios. En el 10% restante de episodios, la mediana de tiempo entre el UC positivo inicial y el UC de control (“test de curación”) fue de 35 días (rango: 20-120 días). No disponemos de UC de control para 5 de las BA que recibieron tratamiento ni para 10 de las que no recibieron tratamiento.

Figura 10. Esquema de los pacientes incluidos en los distintos análisis realizados.



BA: bacteriuria asintomática; ITT: “intención de tratar”, PP: “por protocolo”.

7.6. Análisis de los episodios de BA:

En total, se realizaron 2033 UC a los 112 pacientes que formaron parte del estudio (**Tabla 8**), 1104 a los del grupo de tratamiento y 929 a los del grupo control, sin diferencias estadísticamente significativas en el número de UC realizados por paciente a lo largo del período de seguimiento ($18,7 \pm 6,0$ en el grupo de tratamiento versus $17,5 \pm 6,5$ en el grupo control; P -valor = 0,32).

Los 112 pacientes incluidos en el estudio desarrollaron 439 episodios de BA, 204 episodios en el grupo de tratamiento y 235 episodios en el grupo control. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el número de episodios de BA por paciente entre ambos grupos ($3,7 \pm 2,8$ en el grupo de tratamiento versus $4,1 \pm 3,3$ en el grupo control; P -valor = 0,55).

Tabla 8. UC realizados y episodios de BA detectados en la población de estudio.

	Población total (n = 112)	Grupo tratamiento (n = 53)	Grupo control (n = 59)	P-valor
UC totales realizados (n)	2033	1104	929	
UC /paciente (media \pm DE)	18,1 \pm 6,2	18,7 \pm 6,0	17,5 \pm 6,5	0,32
Episodios BA/paciente (media \pm DE)	3,9 \pm 3,1	4,1 \pm 3,3	3,7 \pm 2,8	0,55
Episodios de BA totales	439	204	235	
o Episodios tratados [n (%)]	143 (32,6)	131 (64,2)	12 (5,1)	
o Episodios no tratados [n (%)]	296 (67,4)	73 (35,8)	223 (94,9)	

BA: bacteriuria asintomática; DE: Desviación estándar; UC: urocultivo.

Se administró tratamiento antibiótico para el 32,6 % de los episodios de BA del total de la cohorte (143 episodios). En el grupo de tratamiento se trataron 131 de los 204 episodios detectados (el 64,2%) y en el grupo control se trataron 12 de los 235 episodios detectados (el 5,1%).

En el total de la cohorte, y también en cada uno de los grupos por separado, el uropatógeno aislado más frecuentemente fue *Escherichia coli*, seguido de *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* y *Pseudomonas aeruginosa*. En la **tabla 9** se recogen los números absolutos y porcentajes de cada microorganismo en el total de la cohorte.

Tabla 9. Episodios de BA del total de la cohorte, desglosados por microorganismo.

Microorganismo	Frecuencia	Porcentaje
<i>Escherichia coli</i>	190	43,3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	79	18,0
<i>Enterococcus faecalis</i>	50	11,4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	32	7,3
<i>Klebsiella oxytoca</i>	17	3,9
<i>Enterobacter cloacae</i>	15	3,4
<i>Streptococcus agalactiae</i>	14	3,2
<i>Enterococcus faecium</i>	13	3,0
<i>Proteus mirabilis</i>	11	2,5
<i>Morganella morgagni</i>	9	2,1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	6	1,4
<i>Citrobacter freundii</i>	1	0,2
Otros	2	0,5
Total	439	100,0

Tabla 10. Comparación entre la distribución por microorganismo de los episodios de BA de cada uno de los grupos de estudio.

Microorganismo	Grupo tratamiento		Grupo control		P-valor
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
<i>E. coli</i>	105	51,5	85	36,2	0,002
<i>K. pneumoniae</i>	33	16,2	46	19,6	0,42
<i>E. faecalis</i>	30	14,7	20	8,5	0,06
<i>P. aeruginosa</i>	9	4,4	23	9,8	0,04
<i>P. mirabilis</i>	8	3,9	3	1,3	0,12
<i>S. agalactiae</i>	7	3,4	7	3,0	0,78
<i>E. faecium</i>	5	2,5	8	3,4	0,76
<i>E. cloacae</i>	3	1,5	12	5,1	0,06
<i>K. oxytoca</i>	2	1,0	15	6,4	0,007
<i>S. epidermidis</i>	1	0,5	5	2,1	0,22
<i>M. morgagni</i>	1	0,5	8	3,4	0,04
<i>C. freundii</i>	0	0	1	,4	1,00
Otros	0	0	2	0,9	0,50
Total	204	100,0	235	100,0	

En la **tabla 10** se compara la distribución por microorganismos de los episodios de BA entre los dos grupos de estudio. Fue más frecuente la bacteriuria por *E. coli* en el grupo de tratamiento que en el grupo control (51,5 % vs. 36,2 %; *P*-valor=0,002), mientras que en el grupo control fueron más frecuentes los episodios de bacteriuria por *P. aeruginosa* (9,8% vs. 4,4 %; *P*-valor=0,04), *K. oxytoca* (6,4 % vs. 1%; *P*-valor=0,007) y *M. morgagni* (3,4 % vs. 0,5 %; *P*-valor=0,04).

Tabla 11. Características clínicas y microbiológicas de los episodios de BA de los pacientes asignados al grupo control que recibieron tratamiento antibiótico.

Microorganismo aislado	Tratamiento	Dosis y vía	Duración tto (días)	Cura bacteriológica	Causa para tratamiento
<i>E. coli</i>	Ciprofloxacino	500 mg/12 h VO	5	Sí	Mal control glucémico
<i>E. coli</i>	Ciprofloxacino	500 mg/12 h VO	7	Sí	Proteinuria concurrente
<i>K. pneumoniae</i>	Ciprofloxacino	500 mg/12 h VO	7	No	Leucopenia concurrente
<i>K. pneumoniae</i>	Levofloxacino	500 mg/24 h VO	10	No	Infección respiratoria concurrente
<i>K. pneumoniae</i>	Fosfomicina	500 mg/8 h VO	15	Sí	Decisión del medico responsable
<i>K. pneumoniae</i>	Fosfomicina	500 mg/8 h VO	10	No	Decisión del medico responsable
<i>K. pneumoniae</i>	Cefuroxima	500 mg/12 h VO	10	Sí	Decisión del medico responsable
<i>K. pneumoniae</i>	Ertapenem	1 g/24 h IV	5	No	Ingreso por TVP
<i>K. oxytoca</i>	Ciprofloxacino	500 mg/12 h VO	7	Sí	Ingreso por fibrilación auricular
<i>K. oxytoca</i>	Levofloxacino	500 mg/24 h VO	5	Sí	Infección respiratoria concurrente
<i>K. oxytoca</i>	Fosfomicina	500 mg/8 h VO	8	No	Decisión del medico responsable
<i>Proteus mirabilis</i>	Ertapenem	1 g/24 h IV	14	Sí	IPPB concurrente

BA: bacteriuria asintomática; IPPB: Infección de piel y partes blandas; IV: intravenoso; TVP: trombosis venosa profunda; VO: vía oral.

El cumplimiento del protocolo en el grupo de tratamiento fue menor del esperado debido a la dificultad para instaurar tratamiento en todos y cada uno de los episodios de BA detectados. En el grupo control, el cumplimiento del protocolo fue más sencillo aunque, aun así, hubo 12 episodios de bacteriuria que no deberían haberse tratado y que, sin embargo, recibieron tratamiento (los detalles clínicos y microbiológicos están reflejados en la **tabla 11**).

En tres de ellos el tratamiento antibiótico iba dirigido a tratar otra infección concurrente (2 infecciones respiratorias y una infección de piel y partes blandas), pero se administró un tratamiento antibiótico activo frente a la bacteria aislada en el UC. En el resto de episodios, se instauró tratamiento a criterio del nefrólogo/médico responsable. En algunos casos, el médico tratante consideró que la bacteriuria podía influir en el mal control glucémico o la existencia de proteinuria, o que podía ser conveniente tratarla debido a la existencia de leucopenia. En el resto de los casos, simplemente se inició tratamiento, como se hace de forma frecuente, ante la ausencia de evidencia acerca de esta entidad, sin tener en cuenta la inclusión del paciente en la rama de no tratamiento del estudio.

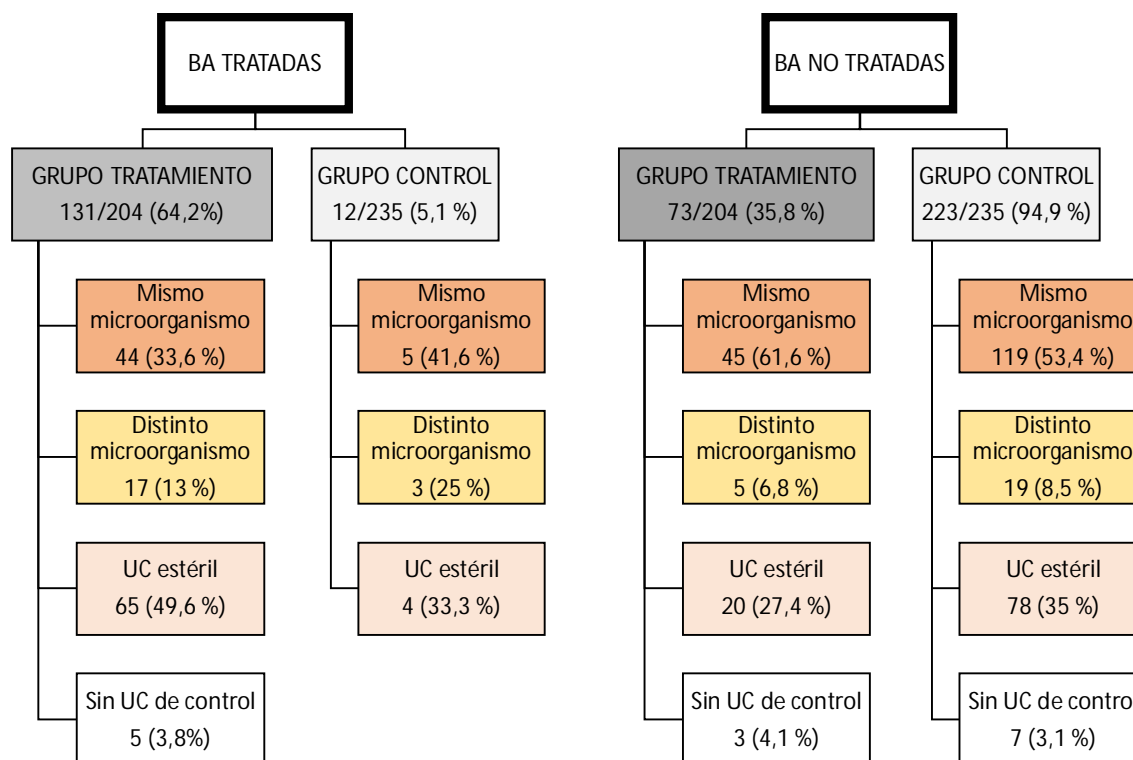
Tabla 12. Detalle de los 131 ciclos de tratamiento antibiótico administrados para los episodios de BA en los pacientes asignados al grupo de tratamiento.

Antibiótico (dosis y duración tto)	Número de ciclos (%)	Tasa de cura bacteriológica (%)
Ciprofloxacino (500 mg/12 h VO)	35 (26,7)	27/35 (77,1)
≤3 días	1	0
4-5 días	3	3
6-7 días	22	16
8-10 días	6	5
11-14 días	2	2
>14 días	1	1

Fosfomicina (500 mg/8 h VO)	24 (18,3)	8/24 (33,3)
≤3 días (3 g/24 h VO)	4	1
4-5 días	1	0
6-7 días	4	1
8-10 días	10	5
11-14 días	2	0
>14 días	3	1
Amoxicilina-clavulánico (875 mg/8h VO)	19 (14,5)	9/19 (47,4)
4-5 días	4	4
6-7 días	8	2
8-10 días	4	1
11-14 días	2	1
>14 días	1	1
Cefuroxima (500 mg/12 h VO)	17 (12,9)	9/17 (52,9)
6-7 días	8	4
8-10 días	5	3
11-14 días	2	1
>14 días	2	1
Amoxicilina-Ampicilina (1 g/8 h VO)	16 (12,2)	12/16 (81,2)
4-5 días	3	2
6-7 días	7	5
8-10 días	5	4
>14 días	1	1
Cefixima (400 mg/12 h VO)	7 (5,3)	5/7 (71,4)
4-5 días	1	0
6-7 días	4	3
8-10 días	1	1
>14 días	1	1
Ertapenem (1 g/24 h IV)	3 (2,3)	3/3 (100)
8-10 días	2	2
Nitrofurantoína (50 mg/6 h VO)	2 (1,5)	1/2 (50)
6-7 días	2	1
Linezolid (600 mg/12 h VO)	2 (1,5)	2/2 (100)
6-7 días	1	1
8-10 días	1	1
Ceftriaxona (2 g/24 h IV)	2 (1,5)	2/2 (100)
6-7 días	2	2
Aztreonam (1 g / 8 h IV)	2 (1,5)	2/2 (100)
8-10 días	2	2
Vancomicina (1 g/12 h IV)	2 (1,5)	2/2 (100)
6-7 días	2	2
BA: bacteriuria asintomática; IV: intravenoso; VO: vía oral.		

Los datos acerca del tipo de agente, vía y duración de los ciclos de antimicrobianos administrados para la BA en el grupo de tratamiento están reflejados en la **tabla 12**.

Figura 11. Distribución de los resultados del UC de control entre los episodios de BA tratados y no tratados en los dos grupos de estudio.



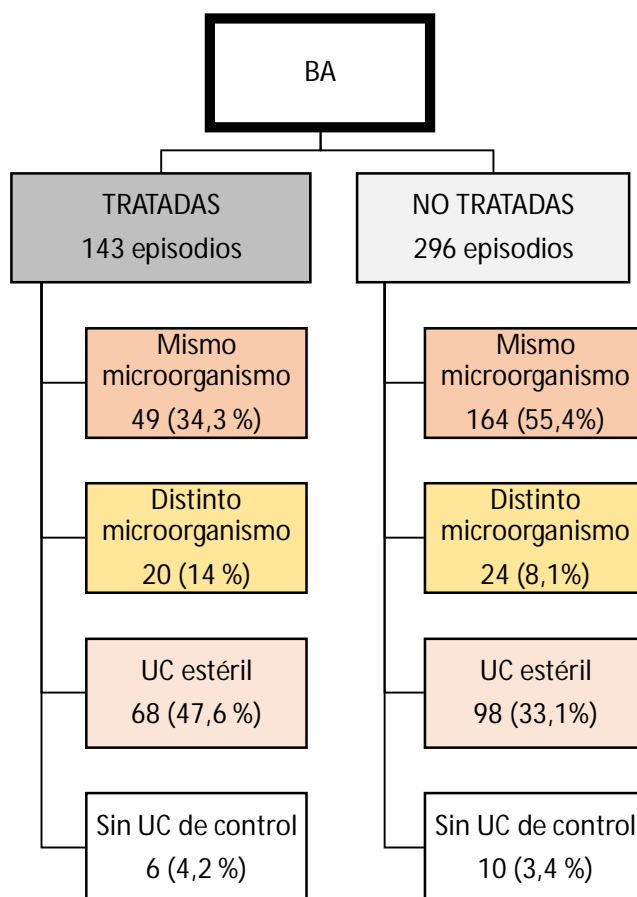
BA: bacteriuria asintomática; UC: urocultivo.

En el 33,6 %, de los episodios de BA que fueron tratados en el grupo de tratamiento (44 de los 131) el UC de control demostró la existencia del mismo microorganismo (la misma especie con idéntico perfil de susceptibilidad a antimicrobianos) a pesar de un tratamiento antibiótico correcto, mientras que en el 13 % de los episodios (17/131), en el UC de control creció un microorganismo diferente. Por tanto, la esterilización del UC de control sólo se logró en el 49,6 % (65/131) de aquellos episodios de BA que fueron intencionalmente tratados como parte de la intervención testada. Hubo cinco pacientes (el 3,8%) en los que no se realizó UC de control o que tuvieron un único UC posterior

con orina contaminada (**Figura 6**)

De los 296 episodios de BA que permanecieron sin tratar, 164, es decir, el 55,4% mostraron persistencia del mismo uropatógeno en el UC de control, 24 (el 8,1%) se siguieron de un UC de control en el que crecía un microorganismo diferente, y 98 (el 33,1%) se aclararon espontáneamente. Hubo 10 pacientes (el 3,4%) en los que no se realizó UC de control o sólo se realizó uno que resultó contaminado (**Figura 11**).

Figura 12. Distribución de los resultados del UC de control entre los episodios de BA tratados y no tratados en toda la población de estudio.



BA: bacteriuria asintomática; UC: urocultivo.

En la **figura 12** se muestran los porcentajes de bacteriurias asintomáticas tratadas y no tratadas en toda la población de estudio que fueron seguidas del aislamiento del mismo microorganismo, un microorganismo diferente, un UC estéril o en las que no se realizó

UC de seguimiento.

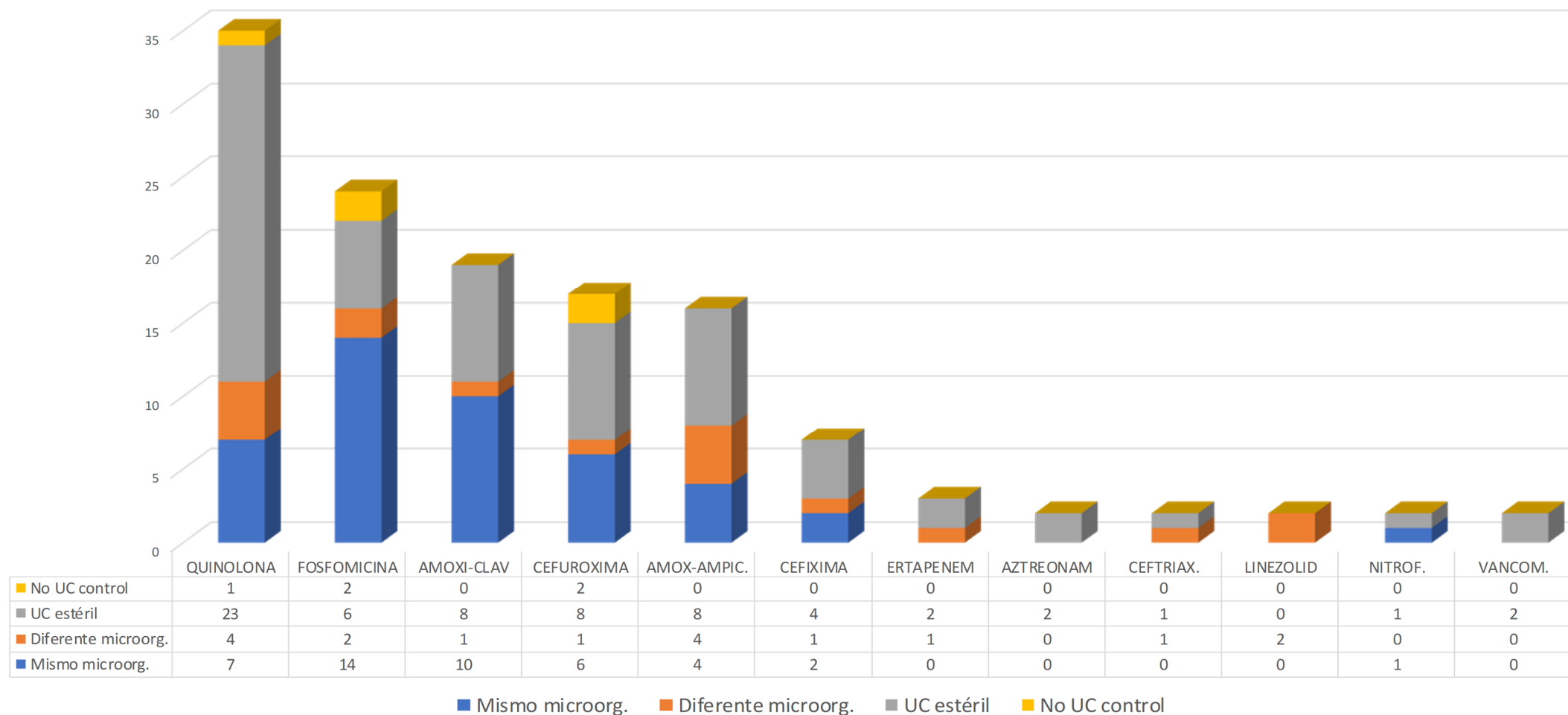
La probabilidad de persistencia del mismo uropatógeno en los cultivos de seguimiento fue menor en los episodios tratados que en los no tratados [34,4% (49/143) versus 55,4% (164/296); *P*-valor <0.0001]. Sin embargo, la probabilidad de desarrollar BA por un microorganismo diferente en el UC de control fue mayor si el episodio había sido tratado [14% (20/143) versus 8,1 % (24/296); *P*-valor =0,08]. En conjunto, el porcentaje de esterilización del UC fue mayor en los episodios tratados que en los episodios no tratados [47,6% (68/143) versus 33,1 % (98/296); *P*-valor =0,005].

A continuación, decidimos realizar diversos subanálisis con el fin de averiguar qué factores podrían haber influido en la erradicación del uropatógeno tras la administración de un tratamiento antibiótico potencialmente adecuado.

Primero, analizamos si hubo diferencias en la cura bacteriológica dependiendo del agente antibiótico utilizado y de la duración del ciclo de tratamiento. Para evaluar estas variables incluimos únicamente aquellos ciclos terapéuticos administrados de forma intencionada en el grupo de tratamiento, excluyendo por tanto del análisis los 12 episodios tratados fuera de protocolo en el grupo control.

Como se puede ver previamente en la **tabla 12** y como se refleja más gráficamente en la **figura 13**, el grupo de antibióticos utilizado con más frecuencia para tratar los episodios de BA fueron las quinolonas, empleadas en 35 de los 131 episodios (26,7%), seguidas de las cefalosporinas de 2ª y 3ª generación, utilizadas en 26 de los 131 episodios (19,8%), la fosfomicina, usada en 24 episodios (18,3%), la amoxicilina asociada a ácido clavulánico, usada en 19 episodios (14,5%) y la amoxicilina o ampicilina, utilizadas en 16 episodios (12,2%). El resto de antibióticos se prescribieron de forma ocasional.

Figura 13. Resultado del UC de control de los 131 episodios de BA grupo de tratamiento que recibieron antibiótico en función del agente utilizado (en números absolutos).



Amoxi: amoxicilina; Amoxi-clav: amoxicilina-clavulánico; Ampic: ampicilina, BA: bacteriuria asintomática; Ceftriax: ceftriaxona; microorg: microorganismo; nitrof: nitrofurantoína; UC: urocultivo; vancom: vancomicina.

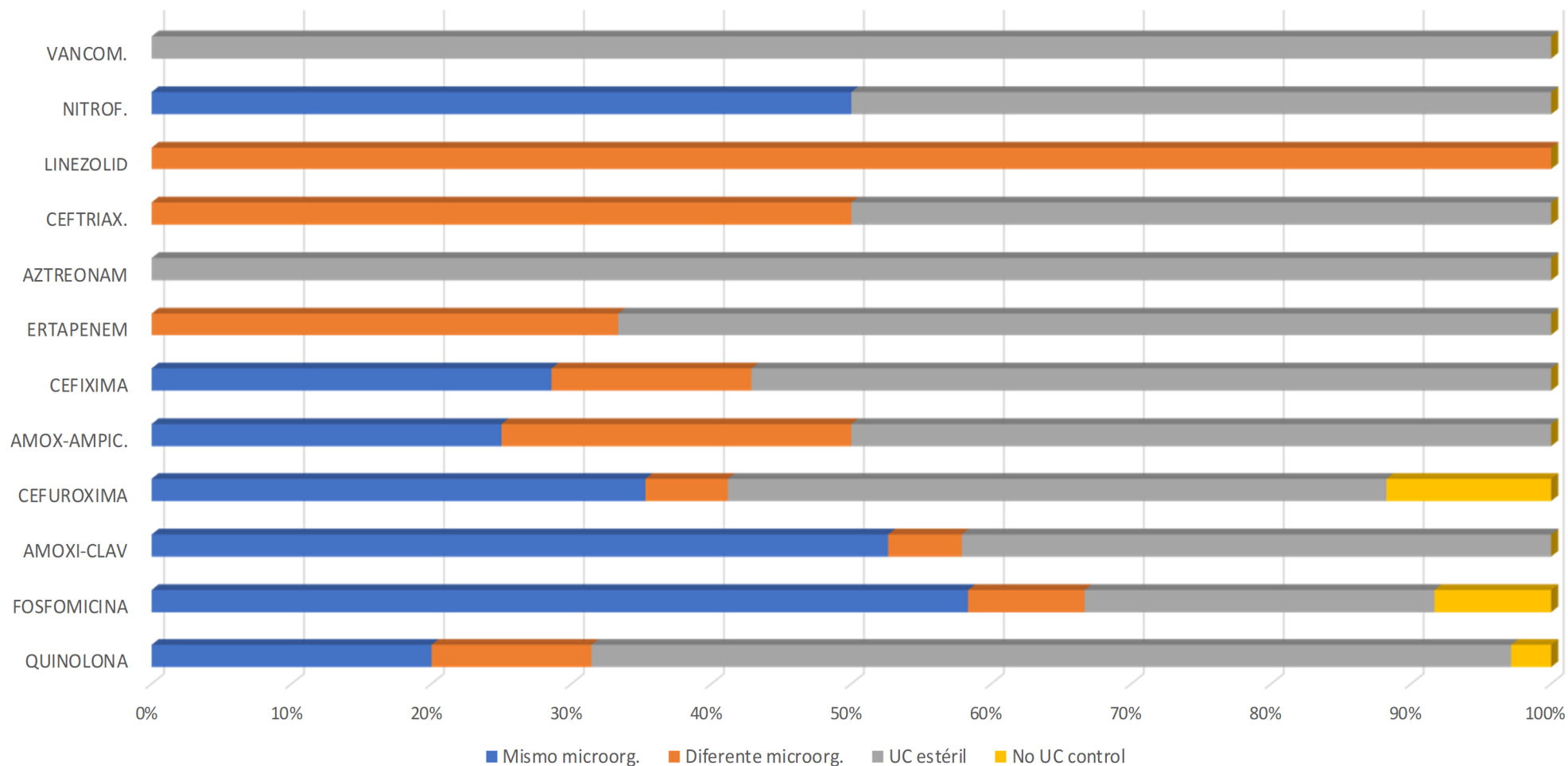
Para averiguar si algún antibiótico fue más o menos efectivo que el resto en conseguir la erradicación de la BA, comparamos la tasa de curación bacteriológica (UC de control estéril o con un microorganismo diferente) de cada uno de ellos con la del resto de antibióticos (**Tabla 13**), observando, que fue significativamente mayor para las quinolonas [se consiguió la cura bacteriológica en 27/35 episodios (77,1%) vs. 55/96 episodios (57,3%) con el resto de antibióticos; *P*-valor=0,04] y sin embargo, fue significativamente menor cuando el antibiótico empleado fue la fosfomicina [se consiguió la cura bacteriológica en 8/24 episodios (33,3%) vs. 74/107 episodios (69,1%) con el resto de antibióticos; *P*-valor=0,002]. También fue numéricamente menor la tasa de cura bacteriológica con amoxicilina-clavulánico, rozando la significación estadística [se consiguió la cura bacteriológica en 9/19 episodios (47,3%) vs. 72/112 episodios (64,3%) con el resto de antibióticos; *P*-valor=0,08].

Tabla 13. Tasa de curación bacteriológica de los diferentes antibióticos utilizados para el tratamiento de la BA en el grupo de tratamiento.

	Mismo microorganismo	Cura bacteriológica ^a	<i>P</i> -valor
Amoxicilina-Ampicilina [n (%)]	4 (25,0)	12 (75,0)	0,37
Amoxi-clavulánico [n (%)]	10 (52,6)	9 (47,3)	0,08
Aztreonam [n (%)]	0 (0,0)	2 (100,0)	0,54
Cefalosporinas 2 ^a /3 ^a G [n (%)]	8 (30,7)	16 (61,5)	0,85
Fluorquinolonas [n (%)]	7 (20,0)	27 (77,1)	0,04
Ertapenem [n (%)]	0 (0,0)	3 (100,0)	0,55
Fosfomicina [n (%)]	14 (58,3)	8 (33,3)	0,002
Otros [n (%)]	1 (16,6)	5 (83,3)	0,66
Total	44 (33,6)	82 (62,6)	

BA: bacteriuria asintomática; G: generación; UC: urocultivo.
^a UC de control estéril o con diferente microorganismo.

Figura 14. Resultado del UC de control de los 131 episodios de BA grupo de tratamiento que recibieron antibiótico en función del agente utilizado (en porcentaje).



Amoxi: amoxicilina; amoxi-clav: amoxicilina-clavulánico; ampic: ampicilina, BA: bacteriuria asintomática; ceftriax: ceftriaxona; microorg: microorganismo; nitrof: nitrofurantoina; UC: urocultivo; vancom: vancomicina.

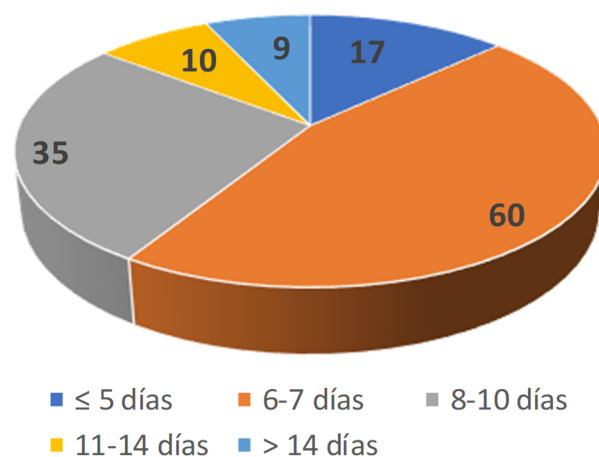
Aunque con algunos otros antimicrobianos utilizados (ertapenem, aztreonam, linezolid y vancomicina) se lograron tasas de cura bacteriológica del 100%, los números absolutos fueron demasiado pequeños como para permitir alcanzar la significación estadística.

La **figura 14** muestra de una forma más visual la proporción de los resultados del UC de control para cada uno de los agentes antibióticos utilizados.

A continuación, nos propusimos analizar la influencia de la duración de los ciclos de antimicrobianos utilizados para el tratamiento de la BA en la tasa de curación bacteriológica. Como se puede observar en la **tabla 14** y **figura 15** la gran mayoría de ciclos antibióticos se administraron durante un período de 6 a 10 días (72,5%).

Tabla 14 y Figura 15. Distribución de los ciclos de antibiótico utilizados como tratamiento de la BA en el grupo de intervención en función de su duración.

Duración del ciclo AB	n (%)
≤5 días	17 (13,0)
6-7 días	60 (45,8)
8-10 días	35 (26,7)
11-14 días	10 (7,6)
> 14 días	9 (6,9)
TOTAL	131



Dicotomizamos los cursos antibióticos prescritos según su duración cogiendo diferentes puntos de corte para averiguar si había diferencias estadísticamente significativas en la tasa de curación bacteriológica y no las hubo para ninguno de los rangos de duración. Se consiguió la cura bacteriológica en el 52,9 % (9/17) de los ciclos menores o iguales

a 5 días (P -valor=0,66), el 61% (47/77) de los ciclos menores o iguales a 7 días (P -valor=0,66), el 62,5% (70/112) de los ciclos menores o iguales a 10 días (P -valor=0,88), en el 62,3% (76/122) de los ciclos menores o iguales a 14 días y en el 66,6% (6/9) de los ciclos mayores de 14 días (P -valor=0,71).

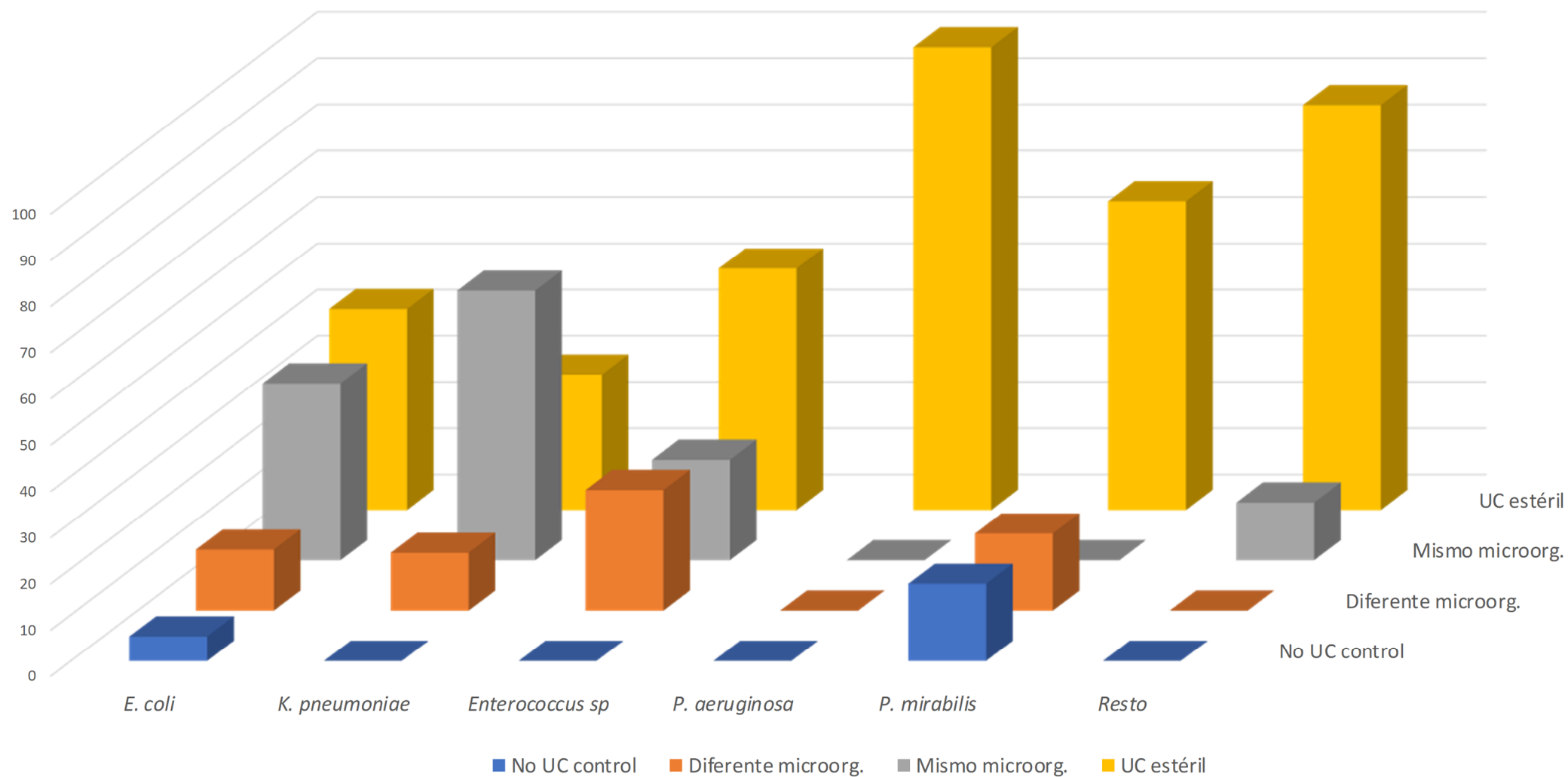
Observamos a continuación, que los porcentajes de erradicación tras el tratamiento antibiótico variaban en función del microorganismo responsable de la BA. En la **tabla 15** y en la **figura 16** se detallan los resultados de los UC de control en función del microorganismo en todos los episodios de BA para los que se instauró un tratamiento antibiótico adecuado, incluyendo los del grupo de intervención y los del grupo control.

Tabla 15. Resultado del UC de control en función del microorganismo responsable de la BA (episodios tratados en ambos grupos de estudio).

RESULTADO UC CONTROL	Mismo microorg.	Diferente microorg.	UC estéril	No UC control	Total	P-valor
<i>E. coli</i> [n (%)]	29 (38,2%)	10 (13,2%)	33 (43,4%)	4 (5,3%)	76	0,29
<i>K. pneumoniae</i> [n (%)]	14 (58,3%)	3 (12,5%)	7 (29,2%)	0 (0%)	24	0,006
<i>E. faecalis</i> [n (%)]	5 (26,3%)	4 (21,1%)	10 (52,6%)	0 (0%)	19	0,16
<i>E. faecium</i> [n (%)]	0 (0%)	2 (50%)	2 (50%)	0 (0%)	4	
<i>P. aeruginosa</i> [n (%)]	0 (0%)	0 (0%)	6 (100%)	0 (0%)	6	0,07
Resto de microorganismos						
<i>S. agalactiae</i> [n (%)]	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	1	0,035
<i>K. oxytoca</i> [n (%)]	1 (20%)	0 (0%)	4 (80%)	0 (0%)	5	
<i>S. epidermidis</i> [n (%)]	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	1	
<i>P. mirabilis</i> [n (%)]	0 (0%)	1 (16,7%)	4 (66,7%)	1 (16,7%)	6	
<i>M. morgagni</i> [n (%)]	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	1	
BA: bacteriuria asintomática; UC: urocultivo.						

La tasa de persistencia del mismo uropatógeno en el UC de control fue mayor para *K. pneumoniae* con respecto al resto de microorganismos [14/24 (58.3%) vs. 35/119 (29,4%); P -valor=0,006] y menor para *P. aeruginosa* [0/6 (0%); P -valor=0,07].

Figura 16. Resultado del UC de control en función del microorganismo responsable de la BA (episodios tratados en ambos grupos de estudio).



BA: bacteriuria asintomática; microorg: microorganismo; UC: urocultivo

Asimismo, la persistencia del mismo microorganismo en el UC de control después del tratamiento fue también más frecuente si el episodio inicial de BA era debido a una BMR: 17/25 (68%) versus 32/118 (27,1%), P-valor<0,0001.

De los 143 episodios de BA que recibieron tratamiento en toda la población de estudio, hubo 25 que fueron debidos a bacterias multirresistentes:

- Un episodio fue causado por *Pseudomonas aeruginosa* sólo sensible a colistina y aztreonam y con sensibilidad intermedia a amikacina (resistente por tanto a ceftazidima, cefepime, piperacilina-tazobactam, carbapenemes y quinolonas). Fue tratado 8 días con aztreonam intravenoso con UC de control estéril.
- Los otros 24 episodios fueron causados por enterobacterias:
 - o 13 episodios de BA por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE).
 - o 11 episodios de BA por *Klebsiella pneumoniae*, de los cuales, 8 eran cepas productoras de BLEE y 5 además eran productoras de carbapenemasa, que por biología molecular se identificaron como portadoras del gen blaOXA-48.

Para tratar de forma dirigida dichos episodios de BA, una vez conocido el resultado del UC, se intentaron utilizar las alternativas orales, fundamentalmente fosfomicina. Información detallada de los cursos de antibiótico utilizados y el resultado de los UC de control tras cada uno de ellos se recoge en las **tablas 16** y **17**. La resistencia a los antibióticos más frecuentemente utilizados para las infecciones del tracto urinario fue muy elevada: 50% (12/24) de resistencia a amoxicilina-clavulánico, 87,5% (21/24) de resistencia a quinolonas y 91,7% (22/24) de resistencia a trimetoprim-sulfametoxazol. La resistencia a nitrofurantoína fue del 33,3% (8/24) y a fosfomicina del 12,5% (3/24).

Tabla 16. Detalle de los 13 episodios de BA por *E. coli* BLEE que recibieron tratamiento en ambos grupos de estudio y resultado del correspondiente UC de control.

TRATAMIENTO	RESULTADO UC CONTROL
Amoxicilina-clavulánico	
7 días	Persistencia
7 días	Persistencia
10 días	UC estéril
14 días	Persistencia
Ciprofloxacino	
7 días	UC estéril
Ertapenem	
14 días	Diferente microorganismo
Fosfomicina	
3 gr dosis única	Persistencia
3 gr 2 dosis	Persistencia
3 gr 2 dosis	Diferente microorganismo
7 días	Persistencia
10 días	Persistencia
14 días	Persistencia
> 14 días	No UC control

Tabla 17. Detalle de los 11 episodios de BA por *K. pneumoniae* BLEE que recibieron tratamiento en ambos grupos de estudio y resultado del correspondiente UC de control.

TRATAMIENTO	RESULTADO UC CONTROL
Amoxicilina-clavulánico	
10 días	Persistencia
Ciprofloxacino	
10 días	Persistencia
10 días	UC estéril
Ertapenem	
5 días	Persistencia
Fosfomicina	
7 días	Persistencia
10 días	Persistencia
10 días	Persistencia
10 días	Persistencia
14 días	Persistencia
> 14 días (15 días)	Diferente microorganismo
> 14 días (21 días)	Persistencia

Tabla 18. Resultado del siguiente UC en función del microorganismo responsable de la BA (episodios no tratados en ambos grupos de estudio).

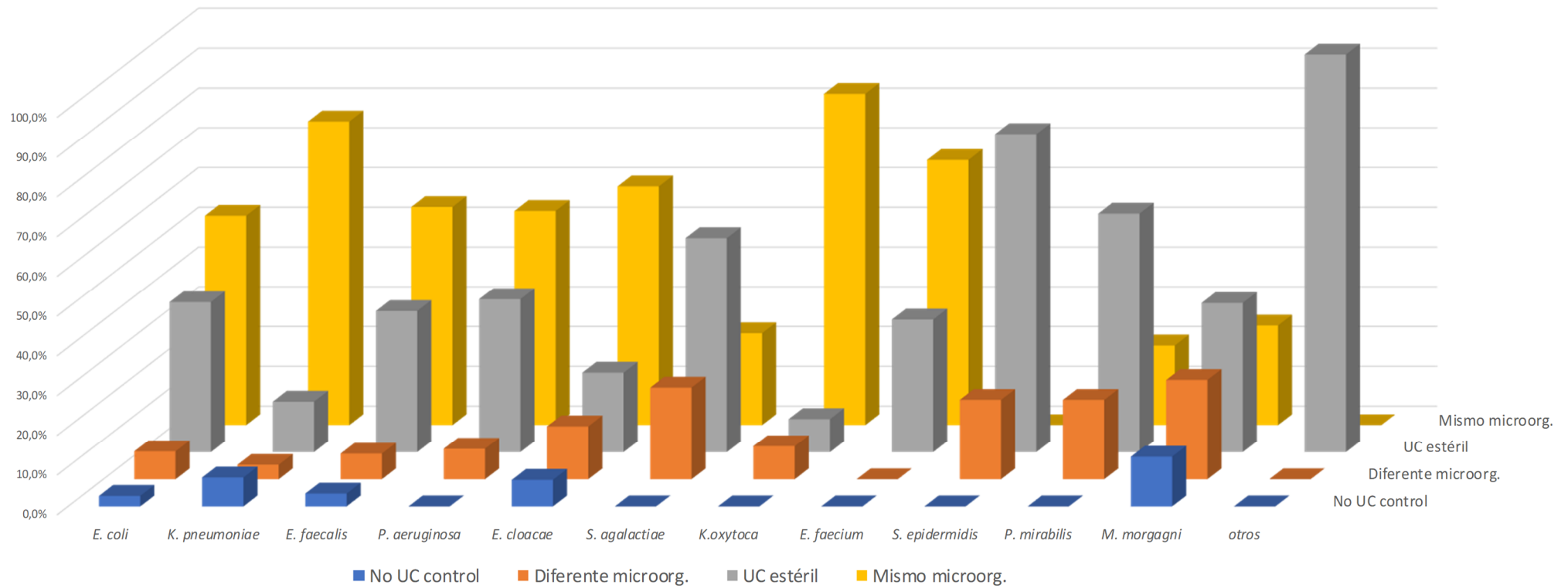
RESULTADO UC CONTROL	Mismo microorg.	Diferente microorg.	UC estéril	No UC control	Total	P-valor
<i>E. coli</i>	60 (52,6)	8 (7,0)	43 (37,7)	3 (2,6)	114	0,44
<i>K. pneumoniae</i>	42 (76,4)	2 (3,6)	7 (12,7)	4 (7,3)	55	<0,0001
<i>K. oxytoca</i>	10 (83,3)	1 (8,3)	1 (8,3)	0 (0,0)	12	
<i>E. faecalis</i>	17 (54,8)	2 (6,5)	11 (35,5)	1 (3,2)	31	0,77
<i>E. faecium</i>	6 (66,7)	0 (0,0)	3 (33,3)	0 (0,0)	9	
<i>P. aeruginosa</i>	14 (53,8)	2 (7,7)	10 (38,5)	0 (0,0)	26	0,87
Resto	15 (30,6)	9 (18,3)	23 (46,9)	2 (4,1)	49	<0,0001

BA: bacteriuria asintomática; UC: urocultivo.

La persistencia del microorganismo en el UC subsiguiente fue también significativamente mayor cuando la BA fue debida a *Klebsiella* en los episodios que no recibieron tratamiento en ambos grupos de estudio: 76,4% (persistencia en 42 de los 55 episodios) para *K. pneumoniae* y 83,3% (persistencia en 10 de los 12 episodios) para *K. oxytoca*, comparando con 52,6% (persistencia en 60 de los 114 episodios) cuando el microorganismo responsable fue *E. coli*), 54,8% (persistencia en 17 de los 31 episodios) cuando fue *E. faecalis* o 53,8% (persistencia en 14 de los 26 episodios) cuando fue *P. aeruginosa*. El resto de microorganismos en conjunto (*S. epidermidis*, *S. agalactiae*, *E. cloacae*, *P. mirabilis*, *M. morgagni*, *C. freundii*) tuvieron una tasa de persistencia significativamente menor (30,6%) que los microorganismos más frecuentemente aislados.

En la **figura 17** se puede apreciar de cuáles fueron los resultados del UC de control en función del microorganismo responsable de todos los episodios de BA que no fueron tratados en la población de estudio.

Figura 17. Resultado del UC de control en función del microorganismo responsable de la BA (episodios no tratados en ambos grupos de estudio).



BA: bacteriuria asintomática; microorg: microorganismo; UC: urocultivo

En conjunto las incidencias acumuladas de PNA e ITU bajo fueron 8,0% (ocurrieron en 9 de los 112 pacientes) y 15,2% (ocurrieron en 17 de los 112 pacientes), respectivamente. De los 439 episodios de BA que se registraron en ambos grupos, sólo 16, es decir, el 3,6% fueron seguidos de una ITU producida por el mismo microorganismo. Seis de ellas fueron PNA, con una mediana de intervalo entre la detección de la BA y el comienzo de los síntomas de 8,5 días (rango intercuatílico de 3,8 a 42,0 días). Los otros 10 episodios fueron ITU bajo, con una mediana de intervalo entre la detección de la BA y el comienzo de los síntomas de 34 días (rango intercuatílico: de 13,0 a 52,0 días). De estos 16 episodios de BA que precedieron a infecciones urinarias sintomáticas, 5 fueron tratados y 11 se dejaron sin tratar. Es de destacar que 3 episodios de pielonefritis y 12 episodios de ITU bajo ocurrieron en ausencia de un episodio previo de BA por el mismo microorganismo.

7.7. Objetivos del estudio:

7.7.1. Objetivo principal:

No hubo diferencias estadísticamente significativas en el objetivo primario del estudio, es decir, incidencia de PNA en la población por IdT: 7,5% (4 episodios en los 53 pacientes) en el grupo de tratamiento versus 8,4% (5 episodios en los 59 pacientes) en el grupo control; P -valor = 1,00. (**Tabla 19**).

Cuando el análisis se restringió a la población que cumplió estrictamente el protocolo de estudio (población PP), tampoco hubo diferencias significativas en este parámetro: 3,8% (1 episodio en 26 pacientes) en el grupo de tratamientos versus 8,0% (4 episodios en 50 pacientes) en el grupo control; P -valor = 1,00. (**Tabla 20**), así como tampoco las hubo cuando comparamos la población PP modificado: 5,5% (2 episodios en 36 pacientes) en el grupo de tratamiento versus 8,0% (4 episodios en 50 pacientes) en el grupo control; P -valor = 1,00. (**Tabla 21**).

Tabla 19. Objetivos del estudio en la población por IdT.

	Grupo tratamiento (n = 53)	Grupo control (n = 59)	OR (95% IC)	P-valor
<i>Objetivo primario del estudio</i>				
PNA [n (%)]	4 (7,5)	5 (8,4)	0,88 (0,22-3,47)	1,00
<i>Objetivos secundarios</i>				
ITU baja [n (%)]	7 (13,2)	8 (13,5)	0,97 (0,32-2,88)	0,95
ITU global [n (%)]	11 (20,7)	11 (18,6)	1,14 (0,45-2,90)	0,78
Ingreso por ITU [n (%)]	2 (3,7)	3 (5,1)	0,73 (0,11-4,55)	0,73
Rechazo agudo del injerto [n (%)]	10 (18,9)	12 (20,3)	0,91 (0,35-2,32)	0,84
FGe, mL/min/1,73 m ² (media ± DE)				
Al mes 12	46,3 ± 17,6	48,7 ± 18,5		0,50
At mes 24	44,3 ± 14,4	47,9 ± 14,8		0,34
Pérdida del injerto [n (%)]	1 (1,9)	1 (1,7)	1,11 (0,06-18,30)	1,00
Mortalidad por todas las causas [n (%)]	2 (3,8)	1 (1,7)	2,30 (0,20-25,80)	0,60
Infección por <i>Clostridium difficile</i> [n (%)]	3 (5,7)	5 (8,5)	0,65 (0,14-2,85)	0,72
Infección/colonización por BMR [n (%)]	13 (24,5)	12 (20,3)	1,27 (0,50-3,10)	0,65
Nº UC tras el reclutamiento (media ± DE)	17,5 ± 6,5	18,7 ± 6		0,32
Nº de episodios de BA	204	235		
Microorganismos aislados [n (%)]				
<i>Escherichia coli</i>	105 (51,5)	85 (36,2)		0,001
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	33 (16,2)	46 (19,6)		0,38
<i>Enterococcus faecalis</i>	30 (14,7)	20 (8,5)		0,05
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9 (4,4)	23 (9,8)		0,04
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2 (0,9)	15 (6,4)		0,005
<i>Enterobacter cloacae</i>	3 (1,5)	12 (5,1)		0,06
Otros	22 (10,7)	34 (14,4)		0,25

BA: bacteriuria asintomática; DE: desviación estándar; FGe: tasa de filtrado glomerular estimado; IC: intervalo de confianza; IdT: intención de tratar; ITU: infección del tracto urinario; OR: odds ratio; UC: urocultivo.

Tabla 20. Objetivos del estudio en la población PP.

	Grupo tratamiento (n = 26)	Grupo control (n = 50)	OR (95% IC)	P-valor
<i>Objetivo primario del estudio</i>				
PNA [n (%)]	1 (3,8)	4 (8,0)	0,46 (0,05-4,34)	0,65
<i>Objetivos secundarios</i>				
ITU baja [n (%)]	2 (7,7)	6 (12,0)	0,61 (0,11-3,26)	0,71
ITU global [n (%)]	3 (11,5)	8 (16,0)	0,68 (0,16-2,83)	0,74
Ingreso por ITU [n (%)]	0 (0,0)	2 (4,0)	0,65 (0,55-0,76)	0,54
Rechazo agudo del injerto [n (%)]	6 (23,1)	9 (18,0)	1,36 (0,43-4,37)	0,60
FGe, mL/min/1,73 m ² (media ± DE)				
Al mes 12	45,9 ± 16,5	47,34 ± 15,3		0,72
At mes 24	46,3 ± 16,3	47,1 ± 15,2		0,88
Pérdida del injerto [n (%)]	1 (3,8)	1 (2,0)	1,96 (0,12-32,66)	1,00
Mortalidad por todas las causas [n (%)]	1 (3,8)	1 (2,0)	1,96 (0,12-32,66)	1,00
Infección por <i>Clostridium difficile</i> [n (%)]	2 (7,7)	3 (6,0)	1,30 (0,20-8,35)	1,00
Infección/colonización por BMR [n (%)]	2 (7,7)	9 (18,0)	0,38 (0,07-1,90)	0,31
Nº UC tras el reclutamiento (media ± DE)	17,6 ± 6,8	18,4 ± 5,9		0,61
Nº de episodios de BA	57	153		
Microorganismos aislados [n (%)]				
<i>Escherichia coli</i>	29 (50,9)	60 (39,2)		0,15
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5 (8,8)	12 (7,8)		0,78
<i>Enterococcus faecalis</i>	9 (15,8)	19 (12,4)		0,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5 (8,8)	23 (15,0)		0,26
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1 (1,8)	0 (0,0)		0,27
<i>Enterobacter cloacae</i>	0 (0,0)	10 (6,5)		0,06
Otros	8 (14)	29 (18,9)		0,54

BA: bacteriuria asintomática; DE: desviación estándar; FGe: tasa de filtrado glomerular estimado; IC: intervalo de confianza; ITU: infección del tracto urinario; OR: odds ratio; PP: por protocolo; UC: urocultivo.

Tabla 21. Objetivos del estudio en la población PP modificado.

	Grupo tratamiento (n = 36)	Grupo control (n = 50)	OR (95% IC)	P-valor
<i>Objetivo primario del estudio</i>				
PNA [n (%)]	2 (5,5)	4 (8,0)	0,67 (0,11-3,91)	1,00
<i>Objetivos secundarios</i>				
ITU baja [n (%)]	3 (8,3)	6 (12,0)	0,66 (0,15-2,86)	0,73
ITU global [n (%)]	5 (13,9)	8 (16,0)	0,84 (0,25-2,84)	0,78
Ingreso por ITU [n (%)]	1 (2,7)	2 (4,0)	0,68 (0,06-7,86)	1,00
Rechazo agudo del injerto [n (%)]	8 (22,2)	9 (18,0)	1,30 (0,45-3,78)	0,78
FGe, mL/min/1,73 m ² (media ± DE)				
Al mes 12	46,36 ± 16,4	47,34 ± 15,3		0,79
At mes 24	46,3 ± 15,2	47,1 ± 15,2		0,85
Pérdida del injerto [n (%)]	1 (2,7)	1 (2,0)	1,40 (0,08-23,15)	1,00
Mortalidad por todas las causas [n (%)]	1 (2,7)	1 (2,0)	1,40 (0,08-23,15)	1,00
Infección por <i>Clostridium difficile</i> [n (%)]	2 (5,5)	3 (6,0)	0,92 (0,14-5,82)	1,00
Infección/colonización por BMR [n (%)]	8 (22,2)	9 (18,0)	1,30 (0,45-3,78)	0,78
Nº UC tras el reclutamiento (media ± DE)	17,7 ± 6,7	18,4 ± 5,9		0,64
Nº de episodios de BA	112	153		
Microorganismos aislados [n (%)]				
<i>Escherichia coli</i>	62 (55,4)	60 (39,2)		0,01
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	11 (9,8)	12 (7,8)		0,66
<i>Enterococcus faecalis</i>	20 (17,9)	19 (12,4)		0,22
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6 (5,4)	23 (15,0)		0,02
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2 (1,8)	0 (0,0)		0,17
<i>Enterobacter cloacae</i>	0 (0,0)	10 (6,5)		0,06
Otros	11 (9,8)	29 (18,9)		0,05

BA: bacteriuria asintomática; DE: desviación estándar; FGe: tasa de filtrado glomerular estimado; IC: intervalo de confianza; ITU: infección del tracto urinario; OR: odds ratio; PP: por protocolo; UC: urocultivo.

Las características clínicas y microbiológicas de los 9 episodios de PNA que tuvieron lugar después de la intervención y que constituyen el objetivo primario del estudio se detallan en la **tabla 22**.

Los 9 episodios de PNA ocurrieron en pacientes de sexo femenino. Ofrecemos, a continuación, más detalles de cómo fue la relación temporal entre los episodios de BA y PNA en aquellas pacientes que la desarrollaron y de los tratamientos recibidos previamente:

- Hubo 3 pacientes que desarrollaron un episodio de PNA durante el período de estudio no precedida de forma inmediata por BA:
 - o **Paciente 1:** había tenido ya una BA por el mismo microorganismo (*P. aeruginosa*) en los 2 primeros meses postrasplante, que se trató 7 días con ciprofloxacino con persistencia del microorganismo en el UC, ya una vez incluida en el estudio y en el grupo de tratamiento, por lo que recibió un nuevo ciclo de 14 días con ciprofloxacino, con UC posterior estéril. Posteriormente, vuelve a presentar BA por *P. aeruginosa* pero con UC con menos de 10^5 UFC, por lo que no se inició tratamiento (de acuerdo con las definiciones y el protocolo de estudio), desarrollando la paciente 8 días después síntomas de PNA (fiebre y síndrome miccional).
 - o **Paciente 2:** tuvo tras ser incluida en el estudio un episodio de BA por *E. coli*, que no se trató al pertenecer al grupo control, a los 14 días desarrolló síntomas de ITU bajo y de nuevo UC con el mismo microorganismo por lo que recibió tratamiento con amoxicilina-clavulánico 7 días. Un mes después, de nuevo tuvo síntomas de cistitis y UC con el mismo *E. coli* que se trató con amoxicilina-clavulánico otros 7 días, con UC posterior estéril. Al mes y 4 días acude con síntomas de PNA y crece en el UC el mismo microorganismo q en las ITU bajo previas.

- **Paciente 3:** aleatorizada al grupo control, tiene hasta 12 episodios de BA por diferentes microorganismos con cura bacteriológica espontánea de algunos de ellos. Tres de los 12 episodios se tratan, por decisión de sus médicos responsables, concretamente se instaura tratamiento IV con ertapenem para el último episodio de BA (*Proteus mirabilis*) que presentó antes de la PNA, mientras la paciente se encontraba ingresada por una celulitis. A los 2 meses de finalizar dicho tratamiento y con los UC previos contaminados, tiene PNA con bacteriemia por un microorganismo diferente (*K. pneumoniae* productora de BLEE).
- Seis de las 9 PNAs fueron precedidas de un episodio constatado de BA por el mismo microorganismo que causó la infección sintomática:
 - **Paciente 4:** paciente asignada al grupo control. Desarrolló su primer episodio de BA por *E. coli* en el período inmediato postrasplante que se trató según el protocolo, luego tuvo un episodio de BA tras la aleatorización (más allá del segundo mes) por *P. aeruginosa* que no se trató por estar asignada al grupo control, con cura espontánea. Más de 3 meses después desarrolla nueva BA por *E. coli*, que no se trata al estar en el grupo control. A los 3 días de recogerse el UC donde se constató dicha BA acude a urgencias con síntomas de PNA. Es de destacar que los resultados del antibiograma del UC donde se evidenció la BA por *E. coli* no estaban disponibles antes del comienzo de los síntomas, por lo que si la paciente hubiera formado parte del grupo de tratamiento no se habría podido iniciar la terapia antibiótica dirigida para la BA antes de que la paciente desarrollara la infección sintomática.
 - **Paciente 5:** paciente asignada al grupo de tratamiento con múltiples episodios de BA que recibieron tratamiento antibiótico: BA por *K. pneumoniae* que se trató con ciprofloxacino 10 días, recidiva que se trató

con cefixima 14 días, reinfección por *Enterococcus faecium* que se trató con linezolid 7 días y de nuevo reinfección por *K. pneumoniae* que se trató con cefixima 14 d, con UC intra-tratamiento estéril. Estaba pendiente del resultado del UC de control una vez finalizado el último ciclo de antibiótico, cuando, 4 días después de recogido dicho UC, acude a urgencias con fiebre, dolor sobre el injerto y deterioro de la función renal. Aunque fue sacada del estudio tras desarrollar el evento considerado como objetivo principal, esta joven paciente presentó posteriormente múltiples episodios de PNA. Había sufrido una necrosis papilar del injerto en el postrasplante inmediato y desarrolló calcificaciones intraparenquimatosas que probablemente se colonizaron por *Klebsiella pneumoniae*, lo que dificultó extremadamente la erradicación de dicho microorganismo de la vía urinaria y predispuso al desarrollo de PNA de repetición. A pesar de tratamientos prolongados con cefalosporinas de tercera generación y ertapenem siguió teniendo episodios de PNA que requirieron ingreso hospitalario. Finalmente, se mantuvo profilaxis con cefixima a dosis supresoras durante 6 meses consiguiendo erradicar la BA por *Klebsiella* y manteniéndose la paciente libre de síntomas a partir de entonces.

- **Paciente 6:** paciente asignada al grupo control. Presenta a lo largo de los primeros 7 meses postrasplante varios episodios de BA intermitente (con curas bacteriológicas espontáneas) por *E. coli*, que primero son sensibles a cefalosporinas de 2ª y 3ª generación y luego se hacen productores de BLEE. No se trata ninguna de ellas, al pertenecer al grupo control, y 4 días después del último episodio desarrolla síntomas de PNA con bacteriemia concomitante por *E. coli* BLEE.
- **Paciente 7:** paciente asignada al grupo control. Recibió ciprofloxacino 7 días durante los primeros 2 meses para BA por *E. faecium* (en los

primeros 2 meses postrasplante se trataban por protocolo todos los episodios de BA). Posteriormente sufrió infección de la herida quirúrgica que se trató con ceftriaxona. Tuvo su siguiente episodio de BA a los 70 días postrasplante por lo que fue incluida en el estudio. Se trataba de una BA por *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE que no fue trató, de acuerdo con el protocolo de estudio y 13 días después la paciente acudió a urgencias con fiebre, dolor sobre el injerto y deterioro de la función renal. Fue hospitalizada y finalmente diagnosticada de fístula urinaria y colecciones periinjerto que se sobreinfectaron por diferentes bacterias a lo largo del ingreso, el cual fue muy prolongado (2 meses),

- **Paciente 8:** paciente asignada al grupo de tratamiento que tiene desde el postrasplante inmediato y durante 3,5 meses episodios de BA intermitente por *K. pneumoniae* productora de BLEE, alguno de los cuales presenta curación bacteriológica espontánea. Por este motivo, no todos los episodios reciben tratamiento. El último de ellos se trata (de acuerdo con el protocolo de estudio) con fosfomicina 7 días, pero no se recoge el UC de control post-tratamiento para confirmar la erradicación. A los 40 días la paciente acude a urgencias con PNA y vuelve a crecer la *Klebsiella* BLEE en el UC, que se trata de forma exitosa con ertapenem durante 14 días, con erradicación definitiva del microorganismo.
- **Paciente 9:** paciente asignada al grupo de tratamiento que desarrolló BA persistente por el mismo *E. coli* durante los 7 primeros meses postrasplante para la que recibió 3 cursos de antibiótico (fosfomicina, ciprofloxacino y cefixima) sin cura bacteriológica, por lo que finalmente se dejó sin tratamiento. El episodio de PNA ocurrió 48 días después de este último UC con BA que no fue tratado.

Tabla 22. Características clínicas y microbiológicas de los episodios de PNA que ocurrieron durante el período de estudio.

N	BA previa por el mismo microorg.	Tiempo entre la BA y la PNA (días)	Agente responsable de la PNA	Grupo de estudio	Género y edad (años)	Tto del episodio previo de BA	Nº de episodios de BA antes de la PNA	Nº de ciclos AB antes de la PNA	Problema estructural urinario (dco antes de la PNA)
1	No	N/A	<i>P. aeruginosa</i>	Tto	F / 38	N/A	2	2 (1 en los primeros 2 meses postx)	No
2	No	N/A	<i>E. coli</i>	Control	F / 46	N/A	1	2 (para 2 ITUB)	No
3	No	N/A	<i>K. pneumoniae</i> productora de BLEE	Control	F / 69	N/A	12	3 (fallos del protocolo)	No
4	Sí	3	<i>E. coli</i>	Control	F / 32	NINGUNO (asignado al grupo control)	2	1 (para BA en los primeros 2 meses postx)	No
5	Sí	4	<i>K. pneumoniae</i>	Tto	F / 21	NO (pendiente del resultado del UC)	6	4 (por protocolo)	Necrosis papilares calcificadas y sobreinfectadas
6	Sí	4	<i>E. coli</i> productor de BLEE	Control	F / 71	NINGUNO (asignado al grupo control)	4	0	No
7	Sí	13	<i>K. pneumoniae</i> productora de BLEE	Control	F / 68	NINGUNO (asignado al grupo control)	1	1 (para BA en los primeros 2 meses postx)	Fístula urinaria. Urinoma sobreinfectado
8	Sí	40	<i>K. pneumoniae</i>	Tto	F / 77	SÍ (sin UC de control posterior)	2	1	No
9	Sí	48	<i>E. coli</i>	Tto	F / 71	NO (fallo del protocolo)	6	3	No

ABG: antibiograma (test de susceptibilidad a antimicrobianos); BA: bacteriuria asintomática; BLEE: beta-lactamasa de espectro extendido; d: días; F: femenino; ITUB: infección del tracto urinario bajo; N: nº paciente (ver texto); N/A: no aplica; PNA: pielonefritis aguda; Tto: tratamiento; UC: urocultivo; UFC: unidades formadoras de colonias.

Es de destacar que el 25,4% (15/59) de los pacientes que fueron aleatorizados al grupo control permanecieron libres de infección urinaria y asintomáticos a pesar de presentar BA por el mismo microorganismo durante más de 3 meses: mediana de 8,1 meses (rango intercuartílico: 4,6-13,8 meses). De ellos, hubo 9 que presentaron BA persistente por la misma bacteria en todos los UC realizados de acuerdo con el protocolo de estudio a lo largo de más de 6 meses, sin que ello les produjera ninguna sintomatología ni repercusión en la función renal. Los microorganismos responsables de la BA persistente en los pacientes del grupo control fueron, por orden de frecuencia:

- *Klebsiella* en 5 pacientes (1 con *K. oxytoca* y 4 con *K. pneumoniae*, 2 de ellas productoras de BLEE).
- *E. coli* en 4 pacientes (1 de ellos productor de BLEE).
- *E. faecalis* en 3 pacientes.
- *P. aeruginosa* en 2 pacientes.
- *Enterobacter cloacae* productor de carbapenemasa en 1 paciente. El mecanismo de resistencia se caracterizó por biología molecular resultando ser una cepa portadora del gen blaVIM-1.

Uno de los casos más extremos de BA persistente en nuestra población control fue el de un paciente varón, de 45 años, trasplantado en junio de 2012, que tuvo una cirugía complicada, con sangrado intraoperatorio que precisó transfusión de múltiples concentrados de hematíes, plaquetas y plasma. Tuvo que ser reintervenido al día siguiente. Desarrolló un seroma postquirúrgico que no se resolvía y finalmente fue diagnosticado de fístula de la unión ureterovesical que requirió nueva intervención quirúrgica el día 17 postrasplante. Debido al postoperatorio tortuoso permaneció ingresado durante 2 meses, presentando durante el ingreso infección de la herida quirúrgica por *K. pneumoniae* portadora de BLEE, que se trató 34 días con ertapenem IV. Sin embargo, tras el alta médica evolucionó favorablemente y permaneció

asintomático, aunque colonizado por la *K. pneumoniae* BLEE en orina durante, al menos 22,5 meses (crecimiento significativo de dicha bacteria en 22 UC consecutivos). A los 24 meses postrasplante el paciente no había sufrido ningún episodio de infección urinaria y seguía vivo y con el injerto normofuncionante.

El otro caso destacado fue el de otro paciente varón de 67 años, trasplantado en mayo de 2011. Sufrió anemización en el postoperatorio inmediato y un seroma que drenó espontáneamente a través de la herida quirúrgica, estando al alta, 19 días después del trasplante, la herida quirúrgica cerrada, con buen aspecto y el injerto normofuncionante. Presentó en 12 UC consecutivos, que abarcaban en conjunto un período de más de 2 años, BA persistente por *E. coli* sensible, sin síntomas de infección urinaria, manteniendo a los 2 años postrasplante una creatinina de 1,5 mg/dL.

7.7.2. Objetivos secundarios:

Como se puede ver en las **tablas 19-21**, tampoco encontramos diferencias en ninguno de los objetivos secundarios en ninguna de las diferentes poblaciones analizadas.

Se produjeron 22 episodios de ITU bajo en la población de estudio. No hubo diferencias significativas en la incidencia al final del seguimiento entre el grupo de tratamiento; 13,2% (7 de 53 pacientes) versus 13,5% (8 de 59 pacientes) en el grupo control; *P*-valor = 0,95. Tampoco hubo diferencias en el análisis PP: 7,7% (2/26) versus 12% (6/50); *P*-valor = 0,71; ni en el análisis PP modificado: 8,3% (3/36) versus 12% (6/50); *P*-valor = 0,73.

En las tablas se ofrece también el análisis comparativo de la ITU global (uniendo los episodios de pielonefritis y de ITU bajo) y de la ITU que precisó ingreso hospitalario. Como se puede apreciar, no hubo diferencias significativas en ninguno de los análisis (IdT, PP y PP modificado) entre los grupos de estudio.

Los detalles de tratamiento de las ITU bajo que tuvieron lugar durante el seguimiento, tras la inclusión de los pacientes en el estudio, se resumen en la **Tabla 23**.

Table 23. Características clínicas y microbiológicas de los episodios de ITU bajo que ocurrieron durante el período de estudio.

Microorganismo aislado	Tratamiento	Dosis y vía	Duración del tto (días)	Cura bacteriológica
<i>E. coli</i>	Fosfomicina	500 mg/8 h VO	10	No
<i>E. coli</i>	Fosfomicina	500 mg/8 h VO	10	Sí
<i>E. coli</i>	Fosfomicina	500 mg/8 h VO	8	No
<i>E. coli</i>	Fosfomicina	500 mg/8 h VO	8	No
<i>E. coli</i>	Fosfomicina	3 g/24 h VO	2	No
<i>E. coli</i>	Fosfomicina	3 g/24 h VO	2	Sí
<i>E. coli</i>	Ciprofloxacino	500 mg/12 h VO	7	Sí
<i>E. coli</i>	Ciprofloxacino	500 mg/12 h VO	7	No
<i>E. coli</i>	Ciprofloxacino	500 mg/12 h VO	8	Sí
<i>E. coli</i>	Ciprofloxacino	500 mg/12 h VO	10	No
<i>E. coli</i>	Cefuroxima	500 mg/12 h VO	10	Sí
<i>E. coli</i>	Cefuroxima	500 mg/12 h VO	15	Sí
<i>E. coli</i>	Amoxicilina-clavulanico	875 mg/8 h VO	7	No
<i>E. coli</i>	Amoxicilina-clavulanico	875 mg/8 h VO	7	No
<i>Enterobacter cloacae</i>	Ciprofloxacino	500 mg/12 h VO	14	Sí
<i>K. oxytoca</i>	Fosfomicina	500 mg/8 h VO	10	No
<i>K. oxytoca</i>	Ciprofloxacino	500 mg/12 h VO	7	Sí
<i>K. pneumoniae</i>	Fosfomicina	500 mg/8 h VO	7	No
<i>K. pneumoniae</i>	Fosfomicina	3 g/24 h VO	2	No
<i>M. morgagni</i>	Ciprofloxacino	500 mg/12 h VO	7	Sí
<i>P. mirabilis</i>	Ciprofloxacino	500 mg/12 h VO	7	Sí
<i>S. agalactiae</i>	Ampicilina	500 mg/6 h VO	7	Sí

VO: *vía oral*; ITU: infección del tracto urinario.

Como ya se detalló previamente (en el apartado 7.3 de esta sección), no hubo diferencias significativas en la incidencia de rechazo agudo del injerto al final del seguimiento entre el grupo de tratamiento; 18,9% (10 de 53 pacientes) versus 20,3%

(12 de 59 pacientes) en el grupo control; P -valor = 0,84. Tampoco hubo diferencias en el análisis PP: 23,1% (6/26) versus 18% (9/50); P -valor = 0,60; ni en el análisis PP modificado: 22,2% (8/36) versus 18% (9/50); P -valor = 0,78.

En la **tabla 24** se detalla la relación temporal entre los episodios de PNA y los episodios de rechazo de las 4 pacientes que sufrieron ambas complicaciones a lo largo del seguimiento. El número que se asigna a cada paciente en dicha tabla es el mismo que se les asignó en la **tabla 22** y en el texto correspondiente donde se describen los episodios de PNA.

Como se ofrece con detalle en las **tablas 19-21**, tampoco hubo diferencias significativas en ninguno de los diferentes análisis (IdT, PP y PP modificado) en la tasa de filtrado glomerular estimado al año y a los 2 años de seguimiento entre los pacientes aleatorizados al grupo de tratamiento y los que fueron aleatorizados al grupo control.

Sólo hubo 2 pacientes, 1 en cada grupo que perdió el injerto a lo largo del seguimiento:

- La primera paciente era una mujer que recibió a los 72 años su segundo TR de donante cadáver. La causa de la insuficiencia renal crónica fue glomerulonefritis membranoproliferativa asociada al VHC. Recibió inducción con timoglobulina y además 2 dosis de rituximab por alto riesgo inmunológico (por su carácter de hiperinmunizada y antecedente de rotura de injerto previo por rechazo agudo vascular). Además, recibió una dosis extra de rituximab 11 meses después del trasplante por sospecha de recidiva de la glomerulonefritis, sin que se realizara biopsia por alto riesgo de sangrado (cardiopatía isquémica con doble antiagregación). La paciente fue aleatorizada al grupo de tratamiento y no tuvo ningún episodio de infección urinaria a lo largo del seguimiento. Finalmente, presentó ingreso prolongado por insuficiencia cardíaca de muy difícil control que precisó ultrafiltración por lo que entró en HD periódica definitiva a los 21 meses del trasplante.

Tabla 24. Características clínicas de los episodios de rechazo agudo diagnosticados en los pacientes que desarrollaron el objetivo primario del estudio.

Paciente ¹	Grupo de estudio	Nº de episodios de rechazo	Rechazo previo a PNA (intervalo, días)	Tipo	Tratamiento	Rechazo después de PNA (intervalo, días)	Tipo	Tratamiento
3	Control	2	Sí (37)	Mediado por células T (grado IIB)	Bolos esteroides + plasmaféresis + IgsIV	Sí (32)	Crónico	Aumento en la IS de mantenimiento
4	Control	1	Sí (80)	Mediado por células T (grado IB)	Bolos de esteroides	No	-	-
5	Tto	2	Sí (110)	No biopsiado	Bolos de esteroides	Sí (35)	Mediado por células T (grado IA)	Bolos de esteroides + ATG
7	Control	1	No	-	-	Sí (109)	Mediado por células T (grado IA)	Bolos de esteroides + ATG

PNA: pielonefritis agudo; ATG: globulina antitimocítica; IgsIV: inmunoglobulinas intravenosas; Tto: grupo de tratamiento.

¹El número de cada paciente corresponde al número que se les asignó en la tabla 19 así como en el texto del apartado 7.6. Objetivos del estudio.

- La segunda paciente fue otra mujer que tenía 74 años cuando recibió su primer TR de donante cadáver por poliquistosis renal. Fue aleatorizada al grupo control. Tampoco sufrió ningún episodio de infección urinaria durante el seguimiento. El injerto no llegó a funcionar de forma adecuada en ningún momento tras el trasplante. Se realizó una primera biopsia al mes con el diagnóstico de rechazo celular grado IIA que se trató con bolos de esteroides sin mejoría. Se volvió a repetir 1 mes después, esta vez demostrando rechazo crónico que se trató con ATG. Finalmente, la paciente volvió definitivamente a diálisis 4 meses después del trasplante.

Además, 2 pacientes en el grupo de tratamiento y 1 paciente en el grupo control fallecieron durante el período de estudio (sin diferencias estadísticamente significativas):

- Uno de los pacientes asignados al grupo de tratamiento fue un paciente varón que se trasplantó con 62 años por nefropatía hipertensiva. No sufrió ninguna complicación postrasplante ni ninguna infección urinaria durante el seguimiento. Falleció a los 20 meses postrasplante de un ictus de la arteria cerebral media derecha con el injerto normofuncionante.
- La otra paciente asignada al grupo de tratamiento fue una mujer de 53 años que recibió un trasplante de donante cadáver por nefropatía diabética. No sufrió ninguna infección urinaria durante el seguimiento. Presentó un episodio de rechazo agudo que respondió a bolos de esteroides a los 3 meses postrasplante. El seguimiento se pierde a los 22 meses postrasplante estando el injerto normofuncionante en los últimos análisis. Consultando los registros de atención primaria aparece que la paciente falleció 1 mes después por causa no descrita.
- Por último, la paciente fallecida del grupo control fue una mujer de 70 años que tampoco tuvo ninguna infección urinaria durante el seguimiento y que murió a los 14 meses postrasplante de un cáncer de páncreas. La función renal del

injerto se deterioró antes del fallecimiento de la paciente, probablemente por rechazo en el contexto de bajada de la inmunosupresión.

7.8. Efectos adversos:

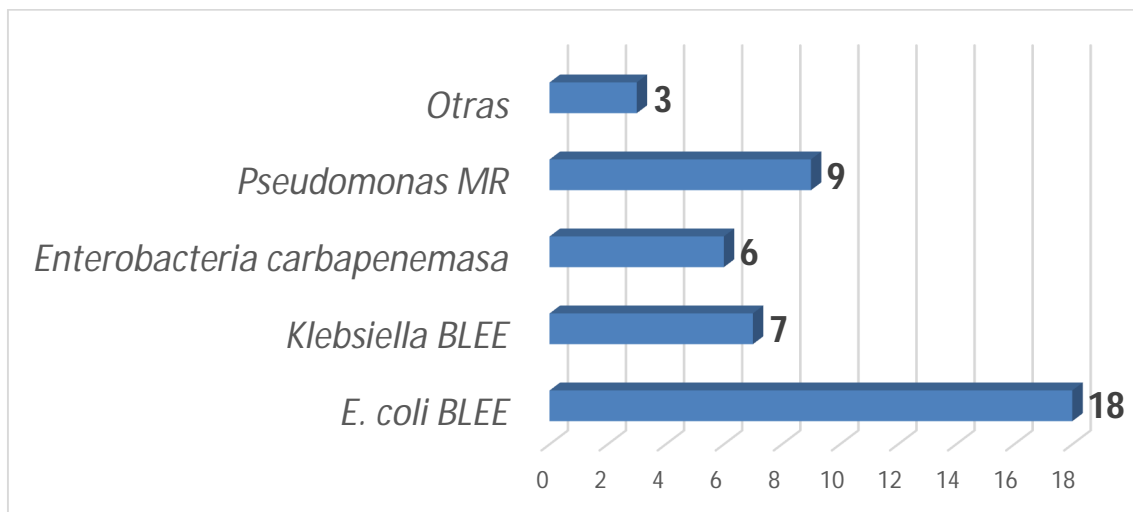
No fue registrado ningún efecto adverso grave atribuible a la intervención testada. Dos pacientes experimentaron diarrea leve en relación con respectivos ciclos de amoxicilina-clavulánico. Un paciente del grupo de tratamiento notificó náuseas y se negó a recibir más cursos de tratamiento antibiótico.

La incidencia acumulada de infección por *C. difficile* en la población por IdT fue del 5,7% (3/53) en el grupo de tratamiento y 8,5% (5/59) en el grupo control (P -valor = 0,72). Un único paciente, aleatorizado al grupo de tratamiento, desarrolló la infección por *C. difficile* después de haber sido tratado con ertapenem para un episodio de BA y, por tanto, esta complicación podría ser directamente atribuible a la intervención. Tres pacientes no habían recibido previamente tratamiento antibiótico para ningún episodio de BA en el momento del diagnóstico, mientras que los 4 restantes habían sido tratados para episodios de BA en los primeros 2 meses después del trasplante o habían recibido tratamiento para infecciones urinarias sintomáticas antes de desarrollar los síntomas de la infección por *C. difficile*.

En conjunto, en el 38,4% (43/112) de los pacientes se aisló una BMR en algún momento a lo largo del seguimiento. De esos 43 pacientes, 25 (el 58%) desarrollaron su primera colonización o infección por una BMR después de la aleatorización, sin diferencias entre los grupos en la población por IdT: 24,5% (13/53) en el grupo de tratamiento versus 20,3% (12/59) en el grupo control; P -valor = 0.65). Antes del aislamiento de la BMR 9 pacientes del grupo de tratamiento y 2 pacientes del grupo control habían recibido terapia antibiótica para tratar algún episodio de BA, por lo que la intervención testada pudo haber tenido alguna influencia en la selección de la cepa resistente.

El aislamiento por primera vez de una BMR se produjo en el primer mes postrasplante en el 34,9% de los casos (15/43), del primer al sexto mes postrasplante en el 41,9% (18/43) y a partir del sexto mes postrasplante en el restante 23,2% (10/43). La distribución según el tipo de microorganismo se puede ver en la **figura 18**.

Figura 18. Distribución por microorganismo de las bacterias multirresistentes aisladas en la población por IdT tras la aleatorización.



8.DISCUSIÓN

Estudios realizados en la década de 1970 demostraron beneficios en el cribado y tratamiento de la BA en mujeres embarazadas [80], por lo que se consideró que esta estrategia podría ser beneficiosa si se aplicaba a otras poblaciones con alto riesgo de sufrir infecciones urinarias. Sin embargo, ensayos realizados en las décadas posteriores [83-85, 87, 88, 91, 93] fueron proporcionando evidencia suficiente como para desaconsejar esta práctica en los diferentes grupos de riesgo, cuestionándose recientemente el potencial beneficio incluso en el embarazo [95].

En receptores de TR la falta de estudios de calidad no ha permitido hasta la fecha establecer recomendaciones claras [43], por lo que algunos grupos siguen realizando el cribado y tratamiento de la BA, sobre todo en el postrasplante inmediato. Esta estrategia puede comportar efectos negativos como aumento de la multirresistencia, efectos secundarios o toxicidad, por tanto, se hacía necesario realizar un estudio prospectivo y aleatorizado que evaluara la utilidad de la misma.

Nuestro estudio no encontró diferencias en la incidencia de PNA en los 24 meses de seguimiento entre los receptores de TR que recibieron terapia antibiótica para todos sus episodios de BA más allá del segundo mes postrasplante, comparados con aquellos que no recibieron tratamiento. La incidencia de PNA fue del 7,5% (4 pacientes de 53) en el grupo de intervención versus 8,4% (5 pacientes de 59) en el grupo control, P -valor = 1.

Tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de ITU bajo, rechazo agudo, pérdida del injerto o mortalidad por todas las causas. La función del injerto, medida por el FGe a los 12 y 24 meses postrasplante fue similar en ambos grupos de estudio.

Nuestros resultados son congruentes con los hallazgos del único estudio prospectivo publicado hasta el momento [111] y con los escasos estudios retrospectivos que evalúan este problema. En nuestra opinión, el presente estudio solventa las limitaciones metodológicas de trabajos previos y proporciona suficiente evidencia como para

establecer una recomendación sobre este tema particularmente controvertido.

Hasta la fecha, no hay consenso en si la BA debería ser tratada en receptores de TR y, en caso de decidirse a tratarla, durante qué periodo postrasplante debería aplicarse esta estrategia. Dos estudios retrospectivos han estudiado el riesgo de progresión a ITU sintomática después de un episodio de BA en receptores de TR. El Amari *et al* [109] no encontraron diferencias entre episodios tratados y no tratados de BA. Estos autores se limitaron a los episodios de BA causados por *E. coli* o por *E. feacalis*. De los 67 episodios de BA no tratada, sólo uno fue seguido de infección sintomática. Green *et al* [110] tampoco demostraron diferencias en la incidencia de infecciones sintomáticas cuando revisaron retrospectivamente los episodios de BA tratados y no tratados ocurridos en 112 receptores de TR. Por el contrario, el riesgo de desarrollar infección sintomática en los seis meses siguientes fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron tratamiento comparado con los que permanecieron sin tratar.

El único estudio prospectivo [111] comparó 43 receptores de TR que fueron tratados para BA y 45 que no recibieron tratamiento y no encontró diferencias en la incidencia de ITU sintomáticas en los 12 meses de seguimiento. Este estudio sólo incluyó pacientes que llevaban más de un año trasplantados, por lo que seguía sin proporcionar evidencia sobre la actitud a adoptar durante el periodo de mayor riesgo.

La identificación de factores potencialmente modificables que predispongan al desarrollo de infecciones urinarias postrasplante es de vital importancia en vista de la elevada prevalencia y la no desdeñable morbimortalidad asociada a esta complicación. En algunos estudios [56, 59] los pacientes con varios episodios de BA tuvieron mayor riesgo de desarrollar PNA que los que siempre tuvieron UC negativos.

Casi el 40% de los receptores que fueron inicialmente evaluados para ser incluidos en el presente ensayo experimentaron al menos un episodio de BA a partir del segundo mes postrasplante, en línea con la alta incidencia de BA previamente descrita

previamente [103].

El temor a que las bacterias causantes de la BA puedan progresar por vía ascendente y producir PNA en el seno de inmunosupresión, manipulación de la vía urinaria y reconstrucción del tracto urinario de forma no anatómica, asociado a la posibilidad de que los síntomas puedan estar enmascarados por los inmunosupresores o se encuentren ausentes en un órgano denervado han hecho que, históricamente, los médicos encargados del cuidado de trasplantados renales sean proclives al tratamiento de la BA, especialmente en los primeros meses postrasplante.

Sin embargo, igual que pequeños ensayos aleatorizados han propiciado cambios en la práctica clínica en otras poblaciones de alto riesgo, como por ejemplo mujeres diabéticas o embarazadas [85, 95], nuestro estudio proporciona nueva evidencia en contra de la implementación del cribado y tratamiento de la BA entre los receptores de TR sin instrumentación del tracto urinario.

En primer lugar, dicha estrategia es muy difícil de implementar en la práctica clínica. En nuestro estudio se realizaron 2033 UC a los 112 participantes a lo largo de los dos primeros años postrasplante (una media de 18 UC por paciente), con el consiguiente gasto de tiempo y dinero para el personal del laboratorio. Los UC se hicieron coincidir con las visitas programadas a la consulta de TR, dentro del seguimiento habitual postrasplante, para no generar molestias a los pacientes.

La media de episodios de BA detectados fue de unos 4 por paciente (varios pacientes tuvieron más de 10 episodios) pero, a pesar del esfuerzo invertido en instaurar tratamiento para todos los episodios de BA acaecidos en el grupo de intervención, más de un 35% de ellos pasaron desapercibidos o se dejaron sin tratar de forma intencional, por lo que, finalmente, sólo 26 de los 53 pacientes del grupo de intervención cumplieron de forma estricta el protocolo de estudio.

Una de las principales razones para el pobre cumplimiento con el protocolo establecido

en los pacientes del brazo de intervención fue la limitada disponibilidad de alternativas orales. La mayoría de las BMR aisladas eran *E. coli* o *Klebsiella* productores de BLEE que fueron tratadas con ciclos orales de fosfomicina y amoxicilina-clavulánico con escaso éxito. Cuando, tras varios cursos de tratamiento oral no se conseguía la erradicación microbiológica, resultaba muy difícil continuar con el protocolo de estudio y administrar ciclos prolongados de antibiótico, por el miedo a generar toxicidad o seleccionar resistencia a las escasas alternativas disponibles en un paciente completamente asintomático. Por tanto, aunque dos pacientes recibieron sendos ciclos de ertapenem en el hospital de día y otros seis fueron tratados con antibiótico intravenoso, aprovechando que estaban ingresados por otro motivo, es difícil de asumir que la administración rutinaria de terapia parenteral para pacientes asintomáticos pueda ser una opción válida y generalizada en la práctica clínica.

Pero no sólo hubo violaciones del protocolo en el grupo de intervención. Hasta un 15% de los pacientes del grupo control fueron tratados en algún momento. Algunos recibieron tratamiento con antibiótico (activo para el microorganismo aislado en el UC) para otro evento infeccioso, coincidente en el tiempo con la BA. En otros, el episodio de BA fue tratado deliberadamente por parte del médico responsable, pues, dada la escasez de consenso sobre este tema, consideraron que podía ser beneficioso para el paciente (disminuir la proteinuria, mejorar el control glucémico...). Estos casos se excluyeron también de los análisis PP y PPM.

Cuando el análisis se restringió a los pacientes que cumplieron el protocolo de forma estricta en ambos grupos, tampoco encontramos ninguna diferencia en la incidencia de PNA: 3,8% (1 de 26 pacientes en el grupo de tratamiento) versus 8% (4 de 50 paciente en el grupo control); P-valor = 0,65. Bien es verdad que, al disminuir considerablemente el número de individuos incluidos en este análisis, la potencia estadística puede no haber sido suficiente como para encontrar diferencias, y los resultados deben ser tomados con cautela.

Por tanto, aunque el pobre cumplimiento del protocolo es la principal limitación de nuestro trabajo, es también un reflejo de la escasa viabilidad para llevar a cabo esta estrategia de forma estricta en la práctica clínica habitual.

En el caso de que fuera factible adoptar un plan de cribado de la BA en trasplantados renales, cabe preguntarse cuál sería la periodicidad con la que deben solicitarse los UCs en pacientes asintomáticos, hasta qué período postrasplante debería prolongarse el cribado (los primeros meses postrasplante, el primer año después de la intervención, de por vida...), qué hacer si no se consigue erradicar el microorganismo tras varios ciclos de tratamiento antibiótico, la pertinencia de administrar tratamiento parenteral si la BA se debe a una BMR sin alternativas por vía oral, la posibilidad de asumir los riesgos, costes económicos y ecológicos que supondría administrar tratamiento intravenoso de amplio espectro para tratar pacientes asintomáticos. Todas estas cuestiones, difícilmente solucionables, ponen en duda la aplicabilidad del tratamiento riguroso de la BA en una población con altísima incidencia y factores de riesgo para multirresistencia.

De nuestro análisis de todos los episodios de BA detectados en la cohorte se pueden extraer, además otras conclusiones relevantes.

Sólo 16 de los 439 episodios de BA (3,6%) que se registraron en toda la cohorte fueron seguidos por una ITU causada por el mismo microorganismo con el mismo perfil de susceptibilidad a antimicrobianos, por lo que la detección de BA a partir del segundo mes postrasplante parece ser un pobre predictor de progresión a ITU sintomática.

Un tercio de los episodios de PNA (3/9) no fueron precedidos de BA debida al mismo uropatógeno, y, por tanto, no habrían podido evitarse aplicando la estrategia testada. En el resto de los casos de PNA (6/9) el intervalo de tiempo entre la detección de BA y el inicio de los síntomas fue sumamente variable. En tres de los casos fue tan corto que no dio tiempo al inicio del tratamiento antimicrobiano guiado por antibiograma. Por el contrario, el largo espacio de tiempo observado en 2 de los restantes episodios (mayor

de 40 días) hace difícil establecer un nexo temporal entre ambos eventos.

Después de la administración de terapia antimicrobiana teóricamente efectiva, de acuerdo con los resultados del antibiograma, sólo un 47,6% de los pacientes tuvo un UC de control estéril. Más de un tercio de los pacientes continuaron con la misma bacteria, a pesar del tratamiento y en un 14% de los casos desarrollan BA por un microorganismo diferente. Cuando se dejaron sin tratamiento, un 41,2% de los episodios de BA se aclararon espontáneamente: el 33,1% fue seguido de UC estéril y el 8,1% de BA por un microorganismo diferente, persistiendo la BA en el 55,4% de los episodios.

La tasa de cura bacteriológica en las BA que recibieron tratamiento fue incluso menor si los episodios eran debidos a *K. pneumoniae* o una BMR, en concordancia con un estudio reciente sobre factores de riesgo para ITU recurrente después del TR [10].

Por tanto, es predecible que, incluso si fuéramos capaces de detectar y tratar cada episodio de BA en la práctica clínica rutinaria, la esterilización del UC se conseguiría en menos de la mitad de los casos.

Además, es reseñable que más del 25% de los pacientes asignados al grupo control permanecieron libres de infección urinaria y asintomáticos a pesar de presentar BA por el mismo microorganismo durante más de tres meses. De hecho, nueve de ellos presentaron BA persistente por la misma bacteria en todos los UC realizados a lo largo de más de 6 meses, sin que ello les produjera ninguna sintomatología ni repercusión en la función renal.

En nuestro ensayo no hubo mayor incidencia de efectos adversos derivados del uso de antibióticos (infección por *C. difficile* o infección por BMR) en el grupo de tratamiento, con respecto al grupo control. A diferencia de estudios previos [52, 53], tampoco encontramos una clara asociación entre la BA y el rechazo agudo ni entre la ITU sintomática y el rechazo agudo, en ninguno de los dos sentidos.

Nuestro estudio tiene la ventaja de ser el primer ensayo clínico comparativo dirigido a

evaluar el manejo de la BA en el trasplante renal, sin embargo, tiene algunas limitaciones.

Como la incidencia acumulada observada de PNA en el grupo control fue menor de lo esperado, nuestro tamaño muestral puede haber sido insuficiente y sin potencia estadística como para descartar la existencia de un error estadístico tipo 2.

La mayor limitación de nuestro estudio sin duda recae en la falta de cumplimiento con el protocolo planificado, ya que sólo la mitad de los pacientes asignados al grupo control siguió de forma rigurosa el plan establecido de recibir tratamiento para todos los episodios de BA que se produjeron en los dos primeros años postrasplante. Como ya hemos comentado, esta falta de cumplimiento redujo notablemente el tamaño muestral de nuestra población PP, con la consiguiente pérdida de potencia estadística para encontrar diferencias entre los dos grupos de estudio. Aunque esta limitación es reflejo de que el ensayo ha sido realizado dentro de la práctica clínica y en la vida real, nuestros resultados deben ser interpretados en este contexto.

Otros dos ensayos prospectivos aleatorizados dirigidos a evaluar el manejo de la BA en trasplantados renales han sido registrados en Clinicaltrials.gov [112, 113] y están en marcha desde hace algunos años. Será interesante conocer si sus resultados coinciden con los de nuestro estudio.

En conclusión, de acuerdo con los resultados del presente ensayo, la implementación de una estrategia basada en la búsqueda y tratamiento sistemático de los episodios de BA ocurridos en trasplantados renales, más allá del segundo mes postrasplante, en ausencia de catéteres ureterales o sonda vesical, no proporciona ningún beneficio aparente.

Nuestros resultados proporcionan una evidencia no existente hasta el momento que, al igual que ha ocurrido con otras poblaciones, permite desaconsejar esta práctica, hasta el momento adoptada de forma irregular en función de los centros, los médicos

responsables, el momento postrasplante y los microorganismos aislados. Los trasplantados renales son pacientes de riesgo para desarrollar enfermedad asociada a *C. difficile*, efectos secundarios de los fármacos e infecciones por BMR, por lo que es importante sopesar cuidadosamente el riesgo-beneficio a la hora de instaurar un tratamiento antibiótico en esta población. El abandono del cribado de la BA entre los trasplantados renales nos permitirá avanzar un paso más en el objetivo global de evitar el sobreuso de antibióticos.

9. COROLARIO

- En un ensayo prospectivo, aleatorizado y controlado, la aplicación de una estrategia de cribado y tratamiento sistemático de la BA en receptores de TR sin instrumentación del tracto urinario a partir del segundo mes postrasplante no se asoció a un descenso estadísticamente significativo en la incidencia de PNA durante los primeros dos años postrasplante (7,5% en el grupo de tratamiento versus 8,4% en el grupo control).
- Tampoco se observó un descenso en la incidencia de ITU global, ITU bajo, hospitalizaciones por ITU, pérdida del injerto y mortalidad por todas las causas durante los dos primeros años postrasplante.
- No hubo diferencias significativas en la función renal medida por el FGe a los 12 y 24 meses postrasplante entre el grupo de tratamiento y el grupo control.
- No se observaron tampoco diferencias en la incidencia de rechazo agudo del injerto entre el grupo de tratamiento y el grupo control.
- La implementación de una estrategia de cribado y tratamiento sistemático de la BA en trasplantados renales en la práctica clínica diaria es poco factible y plantea numerosos problemas de aplicabilidad.
- Sólo el 3,6% (16/439) de los episodios de BA registrados en la cohorte fueron seguidos de una ITU sintomática causada por el mismo microorganismo con el mismo perfil de susceptibilidad a antibióticos.
- Un tercio de los episodios (3/9) de PNA ocurridos en nuestra población de estudio no fueron precedidos de BA por el mismo uropatógeno.
- En los dos tercios restantes (6/9) los intervalos de tiempo entre la detección de la BA y el diagnóstico de PNA fueron sumamente variables, por lo que la relación causal es dudosa.
- El 34,3% de los episodios de BA que recibieron un curso antibiótico correcto, presentaron persistencia del mismo microorganismo en el UC de control post-tratamiento,

- La erradicación del microorganismo con el tratamiento fue significativamente menor si la BA se debió a *Klebsiella pneumoniae* o a una BMR.
- El 41,2% de BA no tratadas se aclaró espontáneamente (el 8,1% fueron seguidas de BA por diferente microorganismo y el 33,1% de un UC estéril).
- Más del 25% de los pacientes que fueron aleatorizados al grupo control permanecieron asintomáticos y libres de infección urinaria a pesar de presentar BA por el mismo microorganismo durante más de tres meses. Algunos pacientes presentaron BA por el mismo microorganismo durante casi dos años, sin que ello derivara en infección sintomática.
- En nuestro estudio el tratamiento de los episodios de BA no se asoció a un aumento de la infección por *Clostridium difficile* ni de la infección o colonización por BMR.

10. CONCLUSIÓN

La implementación de una estrategia basada en la búsqueda y tratamiento sistemático de los episodios de bacteriuria asintomática en portadores de trasplante renal (más allá del segundo mes postrasplante) no disminuye de manera significativa la incidencia de pielonefritis, ni se asocia a disminución en la incidencia de rechazo agudo, pérdida del injerto o mortalidad durante los dos primeros años tras el trasplante.

11. REFERENCIAS

REFERENCIAS

1. Registro español de enfermos renales. Informe de diálisis y trasplante. Disponible en http://www.ont.es/infesp/Registros/InformeREER_2016.pdf.
2. Memorias de actividad de donación y trasplante. Organización Nacional del Trasplantes. <http://www.ont.es/infesp/Paginas/DatosdeDonacionyTrasplante.aspx>.
3. Hernandez D, Moreso F. Has patient survival following renal transplantation improved in the era of modern immunosuppression? *Nefrologia*. 2013;33(2):171-80.
4. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med*. 2007;357(25):2601-14.
5. Fishman JA. Infection in renal transplant recipients. *Semin Nephrol*. 2007;27(4):445-61.
6. Kritikos A, Manuel O. Bloodstream infections after solid-organ transplantation. *Virulence*. 2016;7(3):329-40.
7. Linares L, Cervera C, Cofan F, et al. Epidemiology and outcomes of multiple antibiotic-resistant bacterial infection in renal transplantation. *Transplant Proc*. 2007;39(7):2222-4.
8. Linares L, Cervera C, Cofan F, et al. Risk factors for infection with extended-spectrum and AmpC beta-lactamase-producing gram-negative rods in renal transplantation. *Am J Transplant*. 2008;8(5):1000-5.
9. Cervera C, van Delden C, Gavalda J, et al. Multidrug-resistant bacteria in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20 Suppl 7:49-73.
10. 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):1021-7.
11. Aguado JM, Silva JT, Fernandez-Ruiz M, et al. Management of multidrug resistant Gram-negative bacilli infections in solid organ transplant recipients:

SET/GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations. *Transplant Rev (Orlando)*. 2018;32(1):36-57.

12. Petty NK, Ben Zakour NL, Stanton-Cook M, et al. Global dissemination of a multidrug resistant *Escherichia coli* clone. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(15):5694-9.

13. Pascual A, Pintado V, Rodriguez-Bano J, Miro JM. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: the end of the antibiotic era? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32 Suppl 4:1-3.

14. Ben-Ami R, Rodriguez-Bano J, Arslan H, et al. A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in nonhospitalized patients. *Clin Infect Dis*. 2009;49(5):682-90.

15. Horcajada JP, Shaw E, Padilla B, et al. Healthcare-associated, community-acquired and hospital-acquired bacteraemic urinary tract infections in hospitalized patients: a prospective multicentre cohort study in the era of antimicrobial resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(10):962-8.

16. Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Romero L, et al. Risk-factors for emerging bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14(2):180-3.

17. Rodriguez-Bano J, Picon E, Gijon P, et al. Risk factors and prognosis of nosocomial bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol*. 2010;48(5):1726-31.

18. Perez F, Van Duin D. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: a menace to our most vulnerable patients. *Cleve Clin J Med*. 2013;80(4):225-33.

19. Schmaldienst S, Horl WH. Bacterial infections during immunosuppression - immunosuppressive agents interfere not only with immune response, but also with polymorphonuclear cell function. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11(7):1243-5.

20. Mendes CA, Cordeiro JA, Burdmann EA. Prevalence and risk factors for acute kidney injury associated with parenteral polymyxin B use. *Ann Pharmacother.* 2009;43(12):1948-55.
21. Mostardeiro MM, Pereira CA, Marra AR, Pestana JO, Camargo LF. Nephrotoxicity and efficacy assessment of polymyxin use in 92 transplant patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(3):1442-6.
22. Ouderkerk JP, Nord JA, Turett GS, Kislak JW. Polymyxin B nephrotoxicity and efficacy against nosocomial infections caused by multiresistant gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47(8):2659-62.
23. Gutierrez del Pozo R, Truan Cacho D, Franco de Castro A. [Living donor kidney transplantation: a surgical procedure]. *Arch Esp Urol.* 2005;58(6):521-30.
24. Kalble T, Lucan M, Nicita G, et al. EAU guidelines on renal transplantation. *Eur Urol.* 2005;47(2):156-66.
25. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Cellular and molecular immunology.* 6th ed. ed. Philadelphia, Pa.: Saunders; 2010.
26. Rodríguez MÁ-M, M. Respuesta inmune frente a la infección. En: Aguado JM, editor. *Infecciones en Pacientes Trasplantados.* 2 ed. Madrid: Elsevier. España; 2004. p. 60-73.
27. Ragnarsdottir B, Fischer H, Godaly G, et al. TLR- and CXCR1-dependent innate immunity: insights into the genetics of urinary tract infections. *Eur J Clin Invest.* 2008;38 Suppl 2:12-20.
28. Ragnarsdottir B, Svanborg C. Susceptibility to acute pyelonephritis or asymptomatic bacteriuria: host-pathogen interaction in urinary tract infections. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(11):2017-29.
29. Ali AS, Townes CL, Hall J, Pickard RS. Maintaining a sterile urinary tract: the role of antimicrobial peptides. *J Urol.* 2009;182(1):21-8.
30. Cuervas Mons V. Medicamentos inmunosupresores. En: Aguado JM, editor. *Infecciones en Pacientes Trasplantados.* Madrid.: Elsevier. España; 2004. p. 90-112.

31. Goldfarb NS, Avery RK, Goormastic M, et al. Hypogammaglobulinemia in lung transplant recipients. *Transplantation*. 2001;71(2):242-6.
32. Sarmiento E, Rodriguez-Molina JJ, Fernandez-Yanez J, et al. IgG monitoring to identify the risk for development of infection in heart transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2006;8(1):49-53.
33. Mawhorter S, Yamani MH. Hypogammaglobulinemia and infection risk in solid organ transplant recipients. *Curr Opin Organ Transplant*. 2008;13(6):581-5.
34. Kawut SM, Shah L, Wilt JS, et al. Risk factors and outcomes of hypogammaglobulinemia after lung transplantation. *Transplantation*. 2005;79(12):1723-6.
35. Fernandez-Ruiz M, Lopez-Medrano F, Varela-Pena P, et al. Monitoring of immunoglobulin levels identifies kidney transplant recipients at high risk of infection. *Am J Transplant*. 2012;12(10):2763-73.
36. Origuen J, Fernandez-Ruiz M, Lumbreras C, et al. Potential role of post-transplant hypogammaglobulinemia in the risk of *Clostridium difficile* infection after kidney transplantation: a case-control study. *Infection*. 2015;43(4):413-22.
37. Fernandez-Ruiz M, Kumar D, Humar A. Clinical immune-monitoring strategies for predicting infection risk in solid organ transplantation. *Clin Transl Immunology*. 2014;3(2):e12.
38. Carbone J, Sarmiento E, Del Pozo N, et al. Restoration of humoral immunity after intravenous immunoglobulin replacement therapy in heart recipients with post-transplant antibody deficiency and severe infections. *Clin Transplant*. 2012;26(3):E277-83.
39. Ehrnthaller C, Ignatius A, Gebhard F, Huber-Lang M. New insights of an old defense system: structure, function, and clinical relevance of the complement system. *Mol Med*. 2011;17(3-4):317-29.
40. Sarmiento E, del Pozo N, Gallego A, et al. Decreased levels of serum complement C3 and natural killer cells add to the predictive value of total immunoglobulin

G for severe infection in heart transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2012;14(5):526-39.

41. Carbone J, Micheloud D, Salcedo M, et al. Humoral and cellular immune monitoring might be useful to identify liver transplant recipients at risk for development of infection. *Transpl Infect Dis.* 2008;10(6):396-402.

42. Fernandez-Ruiz M, Lopez-Medrano F, Varela-Pena P, et al. Hypocomplementemia in kidney transplant recipients: impact on the risk of infectious complications. *Am J Transplant.* 2013;13(3):685-94.

43. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis.* 2005;40(5):643-54.

44. Chacon-Mora N, Pachon Diaz J, Cordero Matia E. Urinary tract infection in kidney transplant recipients. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017;35(4):255-9.

45. Lorenz EC, Cosio FG. The impact of urinary tract infections in renal transplant recipients. *Kidney Int.* 2010;78(8):719-21.

46. 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.

47. Golebiewska JE, Debska-Slizien A, Rutkowski B. Urinary tract infections during the first year after renal transplantation: one center's experience and a review of the literature. *Clin Transplant.* 2014;28(11):1263-70.

48. Vidal E, Cervera C, Cordero E, et al. Management of urinary tract infection in solid organ transplant recipients: Consensus statement of the Group for the Study of Infection in Transplant Recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) and the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33(10):679 e1- e21.

49. Bodro M, Sanclemente G, Lipperheide I, et al. Impact of urinary tract infections on short-term kidney graft outcome. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(12):1104 e1-8.

50. Valera B, Gentil MA, Cabello V, et al. Epidemiology of urinary infections in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2006;38(8):2414-5.
51. Gondos AS, Al-Moyed KA, Al-Robasi AB, Al-Shamahy HA, Alyousefi NA. Urinary Tract Infection among Renal Transplant Recipients in Yemen. *PLoS One.* 2015;10(12):e0144266.
52. Giral M, Pascuariello G, Karam G, et al. Acute graft pyelonephritis and long-term kidney allograft outcome. *Kidney Int.* 2002;61(5):1880-6.
53. Audard V, Amor M, Desvaux D, et al. Acute graft pyelonephritis: a potential cause of acute rejection in renal transplant. *Transplantation.* 2005;80(8):1128-30.
54. 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):353-62.
55. Kamath NS, John GT, Neelakantan N, Kirubakaran MG, Jacob CK. Acute graft pyelonephritis following renal transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2006;8(3):140-7.
56. Fiorante S, Fernandez-Ruiz M, Lopez-Medrano F, et al. Acute graft pyelonephritis in renal transplant recipients: incidence, risk factors and long-term outcome. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(3):1065-73.
57. Chan PC, Cheng IK, Wong KK, Li MK, Chan MK. Urinary tract infections in post-renal transplant patients. *Int Urol Nephrol.* 1990;22(4):389-96.
58. Naghibi M, Nazemian F. Postrenal transplantation urinary tract infections. *Transplant Proc.* 2003;35(7):2684.
59. Pelle 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.
60. Ye QF, Zhao J, Wan QQ, Qiao BB, Zhou JD. Frequency and clinical outcomes of ESKAPE bacteremia in solid organ transplantation and the risk factors for mortality. *Transpl Infect Dis.* 2014;16(5):767-74.
61. Shields RK, Kwak EJ, Potoski BA, et al. High mortality rates among solid organ transplant recipients infected with extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: using in vitro antibiotic combination testing to identify the combination of a carbapenem

and colistin as an effective treatment regimen. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011;70(2):246-52.

62. Bergamasco MD, Barroso Barbosa M, de Oliveira Garcia D, et al. Infection with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *K. pneumoniae* in solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2012;14(2):198-205.

63. Delmas-Frenette C, Dorais M, Tavares-Brum A, et al. Epidemiology and outcome of antimicrobial resistance to gram-negative pathogens in bacteriuric kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2017;19(4).

64. Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis*. 2006;42 Suppl 2:S82-9.

65. Herati RS, Blumberg EA. Losing ground: multidrug-resistant bacteria in solid-organ transplantation. *Curr Opin Infect Dis*. 2012;25(4):445-9.

66. Daxboeck F, Budic T, Assadian O, Reich M, Koller W. Economic burden associated with multi-resistant Gram-negative organisms compared with that for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a university teaching hospital. *J Hosp Infect*. 2006;62(2):214-8.

67. Bodro M, Sabe N, Tubau F, et al. Risk factors and outcomes of bacteremia caused by drug-resistant ESKAPE pathogens in solid-organ transplant recipients. *Transplantation*. 2013;96(9):843-9.

68. Bodro M, Sabe N, Tubau F, et al. Extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in solid organ transplant recipients. *Transplantation*. 2015;99(3):616-22.

69. Alangaden G. Urinary tract infections in renal transplant recipients. *Curr Infect Dis Rep*. 2007;9(6):475-9.

70. Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, et al. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. *Clin Transplant*. 2006;20(4):401-9.

71. Trouillhet I, Benito N, Cervera C, et al. Influence of age in renal transplant infections: cases and controls study. *Transplantation*. 2005;80(7):989-92.
72. Leal R, Pinto H, Galvao A, et al. Early Rehospitalization Post-Kidney Transplant Due to Infectious Complications: Can We Predict the Patients at Risk? *Transplant Proc*. 2017;49(4):783-6.
73. Tavakoli A, Surange RS, Pearson RC, et al. 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):2260-4; discussion 4.
74. Kumar A, Kumar R, Bhandari M. Significance of routine JJ stenting in living related renal transplantation: a prospective randomised study. *Transplant Proc*. 1998;30(7):2995-7.
75. Osman Y, Ali-EI-Dein B, Shokeir AA, Kamal M, El-Din AB. Routine insertion of ureteral stent in live-donor renal transplantation: is it worthwhile? *Urology*. 2005;65(5):867-71.
76. Dominguez J, Clase CM, Mahalati K, et al. Is routine ureteric stenting needed in kidney transplantation? A randomized trial. *Transplantation*. 2000;70(4):597-601.
77. Liu S, Luo G, Sun B, et al. Early Removal of Double-J Stents Decreases Urinary Tract Infections in Living Donor Renal Transplantation: A Prospective, Randomized Clinical Trial. *Transplant Proc*. 2017;49(2):297-302.
78. Parasuraman R, Julian K, Practice ASTIDCo. Urinary tract infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13 Suppl 4:327-36.
79. Ciszek M, Paczek L, Bartłomiejczyk I, Mucha K. Urine cytokines profile in renal transplant patients with asymptomatic bacteriuria. *Transplantation*. 2006;81(12):1653-7.
80. Smaill F, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(2):CD000490.
81. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria: when to screen and when to treat. *Infect Dis Clin North Am*. 2003;17(2):367-94.

82. Bengtsson C, Bengtsson U, Lincoln K. Bacteriuria in a population sample of women. Prevalence, characteristics, results of treatment, and prognosis. *Acta Med Scand.* 1980;208(6):417-23.
83. Asscher AW, Sussman M, Waters WE, et al. Asymptomatic significant bacteriuria in the non-pregnant woman. II. Response to treatment and follow-up. *Br Med J.* 1969;1(5647):804-6.
84. Zhanel GG, Nicolle LE, Harding GK. Prevalence of asymptomatic bacteriuria and associated host factors in women with diabetes mellitus. The Manitoba Diabetic Urinary Infection Study Group. *Clin Infect Dis.* 1995;21(2):316-22.
85. Harding GK, Zhanel GG, Nicolle LE, Cheang M, Manitoba Diabetes Urinary Tract Infection Study G. Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. *N Engl J Med.* 2002;347(20):1576-83.
86. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria in the elderly. *Infect Dis Clin North Am.* 1997;11(3):647-62.
87. Nicolle LE, Mayhew WJ, Bryan L. Prospective randomized comparison of therapy and no therapy for asymptomatic bacteriuria in institutionalized elderly women. *Am J Med.* 1987;83(1):27-33.
88. Boscia JA, Kobasa WD, Knight RA, et al. Therapy vs no therapy for bacteriuria in elderly ambulatory nonhospitalized women. *JAMA.* 1987;257(8):1067-71.
89. Nordenstam GR, Brandberg CA, Oden AS, Svanborg Eden CM, Svanborg A. Bacteriuria and mortality in an elderly population. *N Engl J Med.* 1986;314(18):1152-6.
90. Abrutyn E, Mossey J, Berlin JA, et al. Does asymptomatic bacteriuria predict mortality and does antimicrobial treatment reduce mortality in elderly ambulatory women? *Ann Intern Med.* 1994;120(10):827-33.
91. Cardenas DD, Hooton TM. Urinary tract infection in persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 1995;76(3):272-80.

92. The prevention and management of urinary tract infections among people with spinal cord injuries. National Institute on Disability and Rehabilitation Research Consensus Statement. January 27-29, 1992. *J Am Paraplegia Soc.* 1992;15(3):194-204.
93. Waites KB, Canupp KC, DeVivo MJ. Eradication of urinary tract infection following spinal cord injury. *Paraplegia.* 1993;31(10):645-52.
94. Warren JW, Anthony WC, Hoopes JM, Muncie HL, Jr. Cephalexin for susceptible bacteriuria in afebrile, long-term catheterized patients. *JAMA.* 1982;248(4):454-8.
95. Kazemier BM, Koningstein FN, Schneeberger C, et al. Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(11):1324-33.
96. Kenyon S, Pike K, Jones DR, et al. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial. *Lancet.* 2008;372(9646):1319-27.
97. Smaill FM, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(8):CD000490.
98. Moore A, Doull M, Grad R, et al. Recommendations on screening for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *CMAJ.* 2018;190(27):E823-E30.
99. Grabe M. Antimicrobial agents in transurethral prostatic resection. *J Urol.* 1987;138(2):245-52.
100. McEntee GP, McPhail S, Mulvin D, Thomson RW. Single dose antibiotic prophylaxis in high risk patients undergoing transurethral prostatectomy. *Br J Surg.* 1987;74(3):192-4.
101. Bregenzer T, Frei R, Widmer AF, et al. Low risk of bacteremia during catheter replacement in patients with long-term urinary catheters. *Arch Intern Med.* 1997;157(5):521-5.

102. Jewes LA, Gillespie WA, Leadbetter A, et al. Bacteriuria and bacteraemia in patients with long-term indwelling catheters--a domiciliary study. *J Med Microbiol.* 1988;26(1):61-5.
103. Fiorante S, Lopez-Medrano F, Lizasoain M, et al. Systematic screening and treatment of asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients. *Kidney Int.* 2010;78(8):774-81.
104. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Transplant Work G. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9 Suppl 3:S1-155.
105. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria. *Curr Opin Infect Dis.* 2014;27(1):90-6.
106. Coussement J, Abramowicz D. Should we treat asymptomatic bacteriuria after renal transplantation? *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(2):260-2.
107. Singh R, Geerlings SE, Bemelman FJ. Asymptomatic bacteriuria and urinary tract infections among renal allograft recipients. *Curr Opin Infect Dis.* 2015;28(1):112-6.
108. Singh R, Bemelman FJ, Geerlings SE. Asymptomatic bacteriuria in renal allograft recipients: not so innocent after all? *Future Microbiol.* 2016;11(1):1-3.
109. El Amari EB, Hadaya K, Buhler L, et al. Outcome of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(12):4109-14.
110. 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):127-31.
111. 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.
112. Coussement J AD, Wissing KM. The Bacteriuria in Renal Transplantation (BiRT) study: A prospective, randomized, parallel-group, multicenter, open-label, superiority trial comparing antibiotics versus no treatment in the prevention of symptomatic urinary tract

infection in kidney transplant recipients with asymptomatic bacteriuria . Clinicaltrials.gov.
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01871753>.

113. Fernández-Sabé N. Antibiotic treatment versus no therapy in kidney transplant recipients with asymptomatic bacteriuria . Clinicaltrials.gov.
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01771432>.

114. Pigrau-Serrallach C. [Recurrent urinary tract infections]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23 Suppl 4:28-39.

115. Origuen J, Fernandez-Ruiz M, Lopez-Medrano F, et al. Progressive increase of resistance in Enterobacteriaceae urinary isolates from kidney transplant recipients over the past decade: narrowing of the therapeutic options. *Transpl Infect Dis*. 2016;18(4):575-84.

116. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999;130(6):461-70.

117. Hamouda M, Sharma A, Halawa A. Urine Leak After Kidney Transplant: A Review of the Literature. *Exp Clin Transplant*. 2018;16(1):90-5.

118. Bauer MP, Kuijper EJ, van Dissel JT, European Society of Clinical M, Infectious D. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for Clostridium difficile infection (CDI). *Clin Microbiol Infect*. 2009;15(12):1067-79.

119. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(3):268-81.

120. Loupy A, Haas M, Solez K, et al. The Banff 2015 Kidney Meeting Report: Current Challenges in Rejection Classification and Prospects for Adopting Molecular Pathology. *Am J Transplant*. 2017;17(1):28-41.

121. Haas M, Sis B, Racusen LC, et al. Banff 2013 meeting report: inclusion of c4d-negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions. *Am J Transplant.* 2014;14(2):272-83.
122. Ebpog, European Renal A, European Society for Organ T. European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation (part 1). *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15 Suppl 7:1-85.
123. Canton R, Alos JI, Baquero F, et al. [Recommendations for selecting antimicrobial agents for in vitro susceptibility studies using automatic and semiautomatic systems]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007;25(6):394-400.
124. Origüen J, López-Medrano F, Fernández-Ruiz M, et al. Should asymptomatic bacteriuria be systematically treated in kidney transplant recipients? Results from a randomized controlled trial. *Am J Transplant* 2016; doi: 10.1111/ajt.13829.
125. Blumberg EA. Just Say No: Stemming the Tide of Antibiotic Overprescription. *Am J Transplant.* 2016 Oct;16(10):2779-2780. doi: 10.1111/ajt.13874. Epub 2016 Jun 20.
126. Coussement J, Nagler EV, Abramowicz D. Old Habits Die Hard: Screening for and Treating Asymptomatic Bacteriuria After Kidney Transplantation. *Am J Transplant.* 2016 Nov;16(11):3301-3302. doi: 10.1111/ajt.13888. Epub 2016 Jun 24.
127. Origüen J, López-Medrano F, Fernández-Ruiz M, Aguado JM. Reply to "Old Habits Die Hard: Screening for and Treating Asymptomatic Bacteriuria After Kidney Transplantation". *Am J Transplant.* 2016 Nov;16(11):3303-3304. doi: 10.1111/ajt.13919. Epub 2016 Jul 14.
128. Coussement J, Scemla A, Abramowicz D, Nagler EV, Webster AC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Feb 1;2:CD011357. doi: 10.1002/14651858.CD011357.pub2.

12. ANEXOS

ÍNDICE DE ANEXOS:

- **Anexo I.** Informe favorable del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario "12 de Octubre" (código interno: 08/054), 13 de marzo de 2008.
- **Anexo II.** Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado.
- **Anexo III.** Resumen de las publicaciones derivadas del estudio.
- **Anexo IV.** Origüen J, López-Medrano F, Fernández-Ruiz M, et al. Should asymptomatic bacteriuria be systematically treated in kidney transplant recipients? Results from a randomized controlled trial. *Am J Transplant* 2016; doi: 10.1111/ajt.13829.
- **Anexo V.** Blumberg EA. Just Say No: Stemming the Tide of Antibiotic Overprescription. *Am J Transplant.* 2016 Oct;16(10):2779-2780. doi: 10.1111/ajt.13874. Epub 2016 Jun 20.
- **Anexo VI.** Coussement J, Nagler EV, Abramowicz D. Old Habits Die Hard: Screening for and Treating Asymptomatic Bacteriuria After Kidney Transplantation. *Am J Transplant.* 2016 Nov;16(11):3301-3302. doi: 10.1111/ajt.13888. Epub 2016 Jun 24.
- **Anexo VII.** Origüen J, López-Medrano F, Fernández-Ruiz M, Aguado JM. Reply to "Old Habits Die Hard: Screening for and Treating Asymptomatic Bacteriuria After Kidney Transplantation". *Am J Transplant.* 2016 Nov;16(11):3303-3304. doi: 10.1111/ajt.13919.
- **Anexo VIII.** Origen J, Fernandez-Ruiz M, Lopez-Medrano F, et al. Progressive increase of resistance in Enterobacteriaceae urinary isolates from kidney transplant recipients over the past decade: narrowing of the therapeutic options. *Transpl Infect Dis.* 2016;18(4):575-84.
- **Anexo IX.** Vidal E, Cervera 2, Cordero E, Armiñanzas C, Carratalá J, Cisneros JM, Fariñas MC, López-Medrano F, Moreno A, Muñoz P, Origüen J, Sabé N, Valerio M, Torre-Cisneros J; Study Group of Infection in Transplant Recipients (GESITRA) of

the Spanish Society of Infectious Diseases, Clinical Microbiology (SEIMC), Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI). Executive summary. Management of urinary tract infection in solid organ transplant recipients: Consensus statement of the Group for the Study of Infection in Transplant Recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) and the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015 Dec;33(10):680-7. doi: 10.1016/j.eimc.2015.03.020. Epub 2015 May 12.

Nº REF: 08/054

Dra. MARIA UGALDE DIEZ, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Doce de Octubre.

CERTIFICA:

Que este Comité, reunido el día **13/03/2008** y una vez evaluado el Proyecto de Investigación, titulado **ESTUDIO COMPARATIVO PROSPECTIVO SOBRE TRATAMIENTO DE LA BACTERIURIA ASINTOMÁTICA EN SUJETOS PORTADORES DE TRASPLANTE RENAL**, cuyo Investigador Principal es el/la Dr./Dra. **LOPEZ MEDRANO, Francisco**, decide emitir su **APROBACIÓN**.

Lo que firmo en Madrid, a 13 de marzo de 2008,



Fdo.: Dra. María Ugálde Diez
Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica
Hospital Universitario Doce de Octubre



CONSENTIMIENTO INFORMADO

ESTUDIO SOBRE INFECCIÓN URINARIA ASINTOMÁTICA EN PACIENTES PORTADORES DE UN TRASPLANTE RENAL

Unidad de Trasplante Renal
Unidad de Enfermedades Infecciosas

Estimado Paciente,

Como parte de los estudios rutinarios que se realizan en todos los portadores de un trasplante renal, se ha detectado que usted presenta una INFECCIÓN URINARIA ASINTOMÁTICA. Es decir se ha detectado una bacteria en la orina pero no está produciendo ningún síntoma. Con los estudios científicos realizados hasta el momento no es posible saber cuál es la mejor decisión que se debe tomar para el beneficio del paciente: en algunos hospitales se trata esta infección con antibióticos con la esperanza de que se erradique la infección y no produzca síntomas en el futuro. En otros hospitales este tipo de infecciones no se tratan pues se considera que no tienen ninguna importancia.

En el Hospital Universitario 12 de Octubre hemos decidido realizar un estudio para determinar cuál de las dos es la mejor alternativa. El administrar antibiótico en todos los casos podría aumentar la posibilidad de que las bacterias se hagan “resistentes”, mientras que el no administrar antibiótico podría aumentar el riesgo de infecciones con síntomas en el futuro.

Si usted decide participar en el estudio se determinará mediante sorteo si se incluye en el grupo que va a ser tratado con antibióticos o en el grupo de los que no van a recibir antibiótico. En cualquiera de los casos se realizará un control clínico (visita al médico) y microbiológico (análisis de orina) a la semana de empezar el estudio, a los 15 y a los 30 días. Además se realizarán las revisiones en la Unidad de Trasplante Renal que se consideren necesarias, como en cualquier paciente trasplantado.

La realización de este estudio cuenta con la **aprobación del Comité de Ética** de Investigación Clínica del Hospital 12 de Octubre. **No debe participar en este estudio si está embarazada o cree que pueda estarlo.** Su participación en el estudio es voluntaria, si decide



no participar o retirarse del mismo una vez iniciado no tiene que dar ninguna explicación ni esto influirá en la atención médica que se le seguirá dispensando en este Hospital. Su médico puede también retirarle del estudio en cualquier momento sin tener en cuenta su consentimiento si lo considera adecuado para propio interés del paciente.

CONSENTIMIENTO INFORMADO:

1. Yo,, he leído la información anterior, y estoy de acuerdo en participar en este estudio de investigación.
2. He recibido copia firmada y fechada de este impreso de Consentimiento Informado. Me han explicado la naturaleza, el propósito y la duración del ensayo, y he tenido la oportunidad de formular preguntas sobre el mismo, habiendo recibido una respuesta satisfactoria a todas ellas.
3. Me comprometo a cooperar plenamente con el médico responsable de la supervisión del estudio, así como comunicarle cualquier síntoma inesperado o inusual.
4. Estoy al corriente de que este ensayo ha sido revisado y aprobado por un Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC).
5. Entiendo que tengo completa libertad para abandonar el estudio en cualquier momento, sin que ello afecte a mi tratamiento médico futuro.
6. Doy mi conformidad para que los resultados de este estudio puedan ponerse a disposición de las autoridades sanitarias competentes. Mi nombre y dirección serán confidenciales.

Doy mi consentimiento voluntario para participar en este estudio.

Fecha y Firma del paciente

Nombre y firma del médico que entrega
el impreso del Consentimiento Informado

Madrid, ade de 201...

Anexo III. RESUMEN DE LAS PUBLICACIONES DERIVADAS DEL ESTUDIO

Los resultados de este estudio han sido publicados en la revista *American Journal of Transplantation*, (factor de impacto de 6,493), situada en el primer decil y en los puestos 2/25 en Trasplante y 6/200 en cirugía del ranking del *ISI Journal Citation Reports* [124].

En el mismo número de la revista se le dedicó al artículo un Editorial [125]. En él, la Dra. Emily Blumberg, prestigiosa especialista en el mundo de las enfermedades infecciosas en pacientes trasplantados y directora de este Programa en el Hospital de Penn (Philadelphia, EEUU) realizó una excelente valoración del trabajo ("*Finally, we may have some data to guide practice in this area*"), atribuyendo nuestras limitaciones a la dificultad para el tratamiento de la BA dentro de la práctica clínica del mundo real y anticipando problemas similares de cumplimiento en futuros estudios. Finalmente concluyó que "*...the time has come to recommend cessation of the widespread use of antibiotics for asymptomatic bacteriuria in renal transplantation*".

Nuestro estudio fue objeto de una Carta al Editor [126], también en *American Journal of Transplantation*, cuya contestación fue publicada en esta misma revista [127].

Hasta el momento, el trabajo donde se exponen los resultados del estudio ha sido citado en 14 artículos de revistas indexadas, 1 revisión de la Cochrane [128] y varios congresos y conferencias. https://apps.webofknowledge.com/CitedFullRecord.do?product=UA&colName=WOS&SID=C4AkSNeFLLKYg9tXeMJ&search_mode=CitedFullRecord&isickref=WOS:000384810500021

Del estudio se ha derivado otro artículo comparando el perfil de sensibilidad a antimicrobianos de los aislamientos urinarios con un periodo anterior [115].

La doctoranda también ha colaborado en la elaboración del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica sobre el manejo de infecciones urinarias en receptores de trasplante de órgano sólido [48].

Should Asymptomatic Bacteriuria Be Systematically Treated in Kidney Transplant Recipients? Results From a Randomized Controlled Trial

J. Origüen^{1,*†}, F. López-Medrano^{1,†}, M. Fernández-Ruiz¹, N. Polanco², E. Gutiérrez², E. González², E. Mérida², T. Ruiz-Merlo¹, A. Morales-Cartagena¹, M. A. Pérez-Jacoiste Asin¹, A. García-Reyne¹, R. San Juan¹, M. Á. Orellana³, A. Andrés² and J. M. Aguado¹

¹Unit of Infectious Diseases, Hospital Universitario "12 de Octubre", Instituto de Investigación Hospital "12 de Octubre" (i+12), School of Medicine, Universidad Complutense, Madrid, Spain

²Department of Nephrology, Hospital Universitario "12 de Octubre", Instituto de Investigación Hospital "12 de Octubre" (i+12), School of Medicine, Universidad Complutense, Madrid, Spain

³Department of Microbiology, Hospital Universitario "12 de Octubre", Instituto de Investigación Hospital "12 de Octubre" (i+12), School of Medicine, Universidad Complutense, Madrid, Spain

* Corresponding author: Julia Origüen Sabater, josabater@hotmail.com

† Both authors contributed equally to this work.

This study was partially presented at the 25th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Copenhagen, Denmark (April 25–28, 2015).

The indication for antimicrobial treatment of asymptomatic bacteriuria (AB) after kidney transplantation (KT) remains controversial. Between January 2011 and December 2013, 112 KT recipients that developed one episode or more of AB beyond the second month after transplantation were included in this open-label trial. Participants were randomized (1:1 ratio) to the treatment group (systematic antimicrobial therapy for all episodes of AB occurring \leq 24 mo after transplantation [53 patients]) or control group (no antimicrobial therapy [59 patients]). Systematic screening for AB was performed similarly in both groups. The primary outcome was the occurrence of acute pyelonephritis at 24-mo follow-up. Secondary outcomes included lower urinary tract infection, acute rejection, *Clostridium difficile* infection, colonization or infection by multidrug-resistant bacteria, graft function and all-cause mortality. There were no differences in the primary outcome in the intention-to-treat population (7.5% [4 of 53] in the treatment group vs. 8.4% [5 of

59] in the control group; odds ratio [OR] 0.88, 95% confidence interval [CI] 0.22–3.47) or the per-protocol population (3.8% [1 of 26] in the treatment group vs. 8.0% [4 of 50] in the control group; OR 0.46, 95% CI 0.05–4.34). Moreover, we found no differences in any of the secondary outcomes. In conclusion, systematic screening and treatment of AB beyond the second month after transplantation provided no apparent benefit among KT recipients (NCT02373085).

Abbreviations: AB, asymptomatic bacteriuria; ATG, antithymocyte globulin; CI, confidence interval; CMV, cytomegalovirus; eGFR, estimated GFR; ESRD, end-stage renal disease; ITT, intention-to-treat; KT, kidney transplantation; MDR, multidrug-resistant; mPP, modified per-protocol; OR, odds ratio; PP, per-protocol; SD, standard deviation; TMP-SMX, trimethoprim/sulfamethoxazole; UC, urine culture; UTI, urinary tract infection

Received 03 November 2015, revised 04 April 2016 and accepted for publication 08 April 2016

Introduction

Urinary tract infections (UTIs) are the most common infectious complications in kidney transplant (KT) recipients (1–3). Asymptomatic bacteriuria (AB) occurs frequently during the first year after transplantation, with reported incidence of up to 50% (4). The benefit of screening for and treating AB had been proven only during pregnancy and in patients undergoing urological procedures with anticipated mucosal disruption (5). Nevertheless, and despite recommendations supported for decades, a recent trial questioned the utility of this strategy in pregnant women (6). Studies performed in other populations (i.e. diabetic or elderly women or patients with long-term catheterization) failed to demonstrate any effect from this intervention (7–13).

Controversy has been ongoing about the common practice of administering antimicrobial therapy in KT recipients with AB, taking into account the potential risk of progression to symptomatic UTI and, alternatively, the consequences of antimicrobial overuse in terms of emergence of multidrug-resistant (MDR) bacteria, incidence of *Clostridium difficile* infection and increased economic cost (14–16).

Editorial

Just Say No: Stemming the Tide of Antibiotic Overprescription

E. A. Blumberg*

Department of Medicine, Perelman School of Medicine
at the University of Pennsylvania, Philadelphia, PA
*Corresponding author: Emily A. Blumberg,
blumbere@mail.med.upenn.edu

Received 22 April 2016, revised 02 May 2016 and
accepted for publication 03 May 2016

Urinary tract infections (UTIs) affect between 23% and 75% of renal transplant recipients, an incidence that far exceeds that of the general population (1). Both asymptomatic bacteriuria and serious infections, including blood stream infections, are common. The impact of these infections on allograft function is controversial; however, there has been no definitive linkage of urinary tract infections to long-term allograft loss. Despite the absence of evidence, the use of antibiotics to treat patients with bacteriuria is widespread, even in those without symptoms. Is this justified?

Renal transplant patients with asymptomatic bacteriuria tend to have more frequent symptomatic UTIs, but it has never been proven that treating asymptomatic patients reduces the incidence of symptomatic infection. In fact, the organisms found in asymptomatic infections may not be those causing symptomatic infection at a later time (2). The Infectious Diseases Society of America (IDSA) specifically recommends against treating asymptomatic bacteriuria in nontransplant patients in the absence of pregnancy or a planned urologic procedure (3). The dearth of convincing data demonstrating improved outcomes combined with the attendant economic costs, the potential for increased antimicrobial resistance and adverse reactions to the agents themselves, the alterations in human microbiota, and the increased risk of *Clostridium difficile* infection have led to restriction of antibiotics to those with symptoms. Whether guidelines for the “normal” host can be extrapolated to renal transplant recipients is unknown. Consequently, neither IDSA nor the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology have provided clear recommendations for renal transplant recipients, both concluding that there was insufficient evidence to make any recommendation for this population (3,4). Kidney Disease Improving Global Outcomes

has provided recommendations only for the duration of prophylaxis and has not specified any recommendations for screening or management of asymptomatic bacteriuria (5). In the absence of definitive guidelines, it is difficult for transplant providers to design appropriate treatment strategies; nevertheless, common practice in many centers includes routine screening for asymptomatic bacteriuria, and treatment of positive cultures occurs frequently.

Finally, we may have some data to guide practice in this area. Origüen and colleagues tried to address this difficult question with a prospective study at a single center in Spain, published in this month's *American Journal of Transplantation* (6). They compared outcomes in patients randomized to receive treatment for all episodes of asymptomatic bacteriuria from months 3 to 24 after transplant with those who did not receive antibiotics. Not surprisingly, bacteriuria was common, and 154 of 392 eligible patients experienced asymptomatic bacteriuria during the study period. Importantly, there was no difference in a diverse set of outcomes, including UTI, rejection, allograft function, and mortality. There was also no association of antibiotic use with either the emergence of antimicrobial resistance or *C. difficile* infection, complications that might have been anticipated. Perhaps unexpected was the difficulty experienced in achieving compliance with the treatment algorithm: <50% of the antibiotic treatment group actually received antibiotics for all episodes. This observation is important from a standpoint of real-world practice because it demonstrates the challenges associated with treating all episodes of bacteriuria, even in a single-center study with good follow-up. Similar experiences might be anticipated in clinical settings.

Is this study sufficient to drive future guidelines? Perhaps not, especially given the small numbers of patients studied; however, the current trial lends support to previous retrospective studies, including a recent one by Green et al (2). It is likely that even large prospective multicenter trials will suffer from similar levels of therapeutic noncompliance, especially if one includes a larger cohort with more diverse centers. It is hoped that an ongoing trial being conducted in Belgium and France may shed further light on this topic (7) because identifying an appropriate funding source for this type of

Letter to the Editor

Old Habits Die Hard: Screening for and Treating Asymptomatic Bacteriuria After Kidney Transplantation*To the Editor:*

The process of screening for and treating asymptomatic bacteriuria is an old habit in many kidney transplantation centers. This strategy is largely driven by theoretical concerns, including the fact that symptoms of urinary tract infection may be impeded by graft denervation, the alteration of inflammatory signs by immunosuppressive medications, and fear that rapidly progressing infections can occur in immunosuppressed patients.

We thank Origüen et al. for reporting the results of the first randomized controlled trial comparing antibiotics versus no treatment in kidney transplant recipients with asymptomatic bacteriuria (1). In view of the dramatic rise of multidrug-resistant bacteria in solid organ transplantation and because bacteriuria is considered to be the first reason for administering antibiotics after kidney transplantation, we strongly believe that this research question is of importance. The investigators concluded that treating asymptomatic bacteriuria with antibiotics beyond the second month after transplantation did not reduce the incidence of acute pyelonephritis. Before this study was conducted, the only experimental data came from a small quasi-randomized controlled trial, in which antibiotics had uncertain effects on the incidence of symptomatic urinary tract infection. In that study, symptomatic urinary tract infection occurred in 9 participants (21%) treated with antibiotics versus 14 participants (31%) in the control group (absolute risk difference = -0.10 , 95% confidence interval [CI] -0.28 to $+0.08$) (2).

In light of these data, it is perhaps a little unfortunate that Origüen and coworkers based their sample size calculation on the assumption of such a dramatic treatment effect—that is, a hypothesized absolute reduction in acute pyelonephritis of 20%. Only 5 (8.4%) of 59 participants not treated for asymptomatic bacteriuria developed pyelonephritis during the follow-up, a percentage much lower than the 23% initially expected. In the group treated with antibiotics, 4 (7.5%) of 53 participants developed acute graft pyelonephritis, resulting in an absolute risk difference of 1% (95% CI -0.12 to $+0.10$). Before calculating the sample size required, it would have been

interesting to estimate the minimal clinically important difference, that is, the smallest beneficial absolute change in outcome that would make clinicians support antibiotic therapy in light of its potential harms (including selection of resistant organisms, occurrence of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, direct side effects, and economic costs).

As a consequence, we must be cautious about conclusions based on the results of this first, limited-size, randomized trial. Even if the authors did not detect any significant effect of antibiotics on the incidence of acute graft pyelonephritis, there was imprecision as illustrated by the wide CI (absolute risk difference = -0.01 , 95% CI -0.12 to $+0.10$). This wide estimate is consistent with either important harms or important benefits of antibiotics, and chances are good that ongoing trials will inform practice. Therefore, we believe that more evidence is required before starting to strongly advocate abandoning treatment of asymptomatic bacteriuria.

Finally, history has shown practice to lag many years behind the evidence, with persistent unnecessary treatment for asymptomatic bacteriuria in different settings, despite publication of trials with negative results and release of international guidelines advocating to the contrary. We will have to do our best to avoid use of antibiotics for asymptomatic bacteriuria in kidney transplant recipients, if recommendations based on the emerging evidence are delivered in this direction in the future.

Acknowledgments

The authors would like to thank Dr. Blair M.B. Dunlop for his help in the preparation of the manuscript.

J. Coussemant^{1,*}, E. V. Nagler² and D. Abramowicz³

¹Department of Infectious Diseases, CUB-Hôpital Erasme, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium

²Nephrology Section, Sector Metabolic and Cardiovascular Diseases, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium

³Department of Nephrology, Antwerp University Hospital, Edegem, Belgium

Letter to the Editor

Reply to “Old Habits Die Hard: Screening for and Treating Asymptomatic Bacteriuria After Kidney Transplantation”*To the Editor:*

We appreciate the comments of Coussement et al (1) about our prospective randomized study to determine the potential benefits of screening for and antimicrobial treatment of asymptomatic bacteriuria (AB) in kidney transplant (KTx) recipients. Indeed, the observed incidence of acute pyelonephritis (APN) in the control group turned out to be lower than expected; therefore, we acknowledge that our study could eventually be underpowered, as already discussed in the paper. Notwithstanding this potential limitation, we would like to make some observations.

Most previous studies in this field did not offer separate rates for symptomatic and asymptomatic episodes of posttransplant urinary tract infection (UTI), and the follow-up periods varied widely across studies. The figure used as incidence of APN in the control group to estimate our sample size (23%) was based on a cohort of 161 KTx recipients from a Spanish center who were followed up prospectively for 180 days (2), as we assumed that the immunosuppression regimen and the species distribution would be similar to ours. Other authors have reported roughly comparable rates (16.5–18.7%). In addition, it is likely that the expected impact for the tested intervention was too optimistic. Such estimation was based on a previous observational study from our group, in which we found a 3-year cumulative incidence of APN of 10% among KTx recipients in whom AB was systematically searched for and treated (3). Relying on the fact that our follow-up period would be shorter, that adherence to the treatment protocol for AB would be strict in the intervention group (antibiotic therapy was not given in ≈30% of episodes in the aforementioned observational study), and that APN episodes occurring within the first 2 mo after transplantation would be excluded, we estimated an absolute risk reduction of 20% between study groups, which was sensibly higher than that finally observed.

Small randomized trials have prompted changes in the clinical management of AB in other populations. The trial performed by Harding et al (4) among diabetic women with AB enrolled an overall number of 105 patients (50 in the placebo group and 55 in the antimicrobial therapy group), whereas the recently published study by Kazemier et al (5) included 248 pregnant women, with 40 of them randomly

assigned to treatment with nitrofurantoin and 45 with placebo.

Despite its limitations, our results suggest that the potential benefit derived from systematically treating posttransplant AB in the clinical arena would be modest at best for several reasons: The strict compliance with antimicrobial treatment in each of the numerous episodes of AB occurring in some patients was extremely difficult; half of the episodes of symptomatic UTI were not preceded by AB; urine sterilization was not achieved in as many as half of the treated episodes, whereas a third of them spontaneously cleared without therapy; and the proportion of multidrug-resistant uropathogens in the KTx setting is high and increasing (6).

We concur with Coussement et al that it will be of most interest to corroborate these findings by means of larger multicenter trials.

*J. Origüen**, *F. López-Medrano*, *M. Fernández-Ruiz* and *J. María Aguado*
Unit of Infectious Diseases, Hospital Universitario “12 de Octubre”, Instituto de Investigación Hospital “12 de Octubre” (i+12), School of Medicine, Universidad Complutense, Madrid, Spain
*Corresponding author: Julia Origüen, josabater@hotmail.com

Disclosure

The authors of this manuscript have no conflicts of interest to disclose as described by the *American Journal of Transplantation*.

References

- Coussement J, Nagler EV, Abramowicz D. Old habits die hard: Screening for and treating asymptomatic bacteriuria after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2016; DOI: 10.1111/ajt.13888 [Epub ahead of print].
- Valera B, Gentil MA, Cabello V, Fijo J, Cordero E, Cisneros JM. Epidemiology of urinary infections in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2006; 38: 2414–2415.

Progressive increase of resistance in Enterobacteriaceae urinary isolates from kidney transplant recipients over the past decade: narrowing of the therapeutic options

J. Origi en, M. Fernández-Ruiz, F. López-Medrano, T. Ruiz-Merlo, E. González, J.M. Morales, S. Fiorante, R. San-Juan, J. Villa, M. . Orellana, A. Andrés, J.M. Aguado. Progressive increase of resistance in Enterobacteriaceae urinary isolates from kidney transplant recipients over the past decade: narrowing of the therapeutic options.

Transpl Infect Dis 2016; 18: 575–584. All rights reserved

Abstract: *Background.* Antibiotic resistance is an emerging phenomenon in kidney transplantation (KT).

Methods. We compared species distribution and antimicrobial susceptibility patterns in 1052 isolates from urine cultures obtained in 2 different cohorts of kidney transplant recipients in a single center (Cohort A: 189 patients undergoing KT between January 2002 and December 2004 [336 isolates]; Cohort B: 115 patients undergoing KT between January 2011 and December 2013 [716 isolates]).

Results. Asymptomatic bacteriuria accounted for most of the isolates (86.9% in Cohort A and 92.3% in Cohort B). *Klebsiella pneumoniae* (9.5% vs. 15.6%), *Pseudomonas aeruginosa* (1.8% vs. 7.9%), and *Enterobacter cloacae* (0.6% vs. 3.1%) were significantly more common in Cohort B. The isolation of *K. pneumoniae* in Cohort B was associated with the occurrence of acute pyelonephritis (9.8% of all *K. pneumoniae* isolates vs. 2.8% of the remaining uropathogens; $P = 0.001$). Non-susceptibility rates among Enterobacteriaceae in Cohort B were higher for every class of antibiotics ($P \leq 0.003$) with the exception of fosfomycin. Compared to Cohort A, significant increases were seen in isolates from Cohort B for multidrug-resistant (MDR) (43.9% vs. 67.8%, respectively; $P = 0.001$), extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing (6.6% vs. 26.1%; $P = 0.001$), and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae strains (0.0% vs. 5.0%; $P = 0.001$). Such differences were mostly attributable to *K. pneumoniae* (as 54.5% and 13.4% of isolates in Cohort B were ESBL-producing and carbapenemase-producing, respectively). MDR isolates were responsible for 69.1% of episodes of symptomatic urinary tract infection in Cohort B.

Conclusion. The increase in resistance rates among Enterobacteriaceae uropathogens is significant and may have an effect on KT programs.

J. Origi en^{1,*}, M. Fernández-Ruiz^{1,*}, F. López-Medrano¹, T. Ruiz-Merlo¹, E. Gonz alez², J.M. Morales², S. Fiorante¹, R. San-Juan¹, J. Villa³, M. . Orellana³, A. Andr es², J.M. Aguado¹

¹Unit of Infectious Diseases, Hospital Universitario "12 de Octubre", Instituto de Investigación Hospital "12 de Octubre" (i+12), School of Medicine, Universidad Complutense, Madrid, Spain, ²Department of Nephrology, Hospital Universitario "12 de Octubre", Instituto de Investigación Hospital "12 de Octubre" (i+12), School of Medicine, Universidad Complutense, Madrid, Spain, ³Department of Microbiology, Hospital Universitario "12 de Octubre", Instituto de Investigación Hospital "12 de Octubre" (i+12), School of Medicine, Universidad Complutense, Madrid, Spain

Key words: kidney transplantation; antibiotic resistance; gram-negative bacilli; urine culture; uropathogen

Correspondence to:
Julia Origi en Sabater, MD, Unit of Infectious Diseases, Hospital Universitario "12 de Octubre", Centro de Actividades Ambulatorias, 2nd floor, section D, Avda. de Córdoba, s/n., 28041 Madrid, Spain
Tel: +34 913908000 (ext. 4632)
Fax: +34 914695775
E-mail: josabater@hotmail.com

*Both authors contributed equally to this work.

Received 25 September 2015, revised 4 January 2016, 5 February 2016, accepted for publication 9 February 2016

DOI: 10.1111/tid.12547
Transpl Infect Dis 2016; 18: 575–584

Abbreviations: AB, asymptomatic bacteriuria; APN, acute pyelonephritis; CLSI, Clinical and Laboratory Standards Institute; ESBL, extended-spectrum beta-lactamase; EUCAST, European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing; KT, kidney transplantation; MDR, multidrug-resistant; OR, odds ratio; UC, urine culture; UTI, urinary tract infection

Urinary tract infections (UTIs) are the most common infectious complications in kidney transplant recipients, with a spectrum of disease ranging from asymptomatic bacteriuria (AB) to potentially life-threatening acute



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Consensus statement

Executive summary. Management of urinary tract infection in solid organ transplant recipients: Consensus statement of the Group for the Study of Infection in Transplant Recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) and the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI)



Elisa Vidal^{a,*,♦}, Carlos Cervera^{b,♦}, Elisa Cordero^c, Carlos Armiñanzas^d, Jordi Carratalá^e, José Miguel Cisneros^c, M. Carmen Fariñas^d, Francisco López-Medrano^f, Asunción Moreno^b, Patricia Muñoz^g, Julia Origüen^f, Núria Sabé^e, Maricela Valerio^g, Julián Torre-Cisneros^a, Study Group of Infection in Transplant Recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases, Clinical Microbiology (SEIMC), Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI)

^a Unidad Clínica de Gestión de Enfermedades Infecciosas, Instituto Maimónides de Investigación en Biomedicina de Córdoba, Hospital Universitario Reina Sofía, Universidad de Córdoba, Córdoba, Spain

^b Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Universidad de Barcelona, Barcelona, Spain

^c Unidad Clínica de Gestión de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva, Instituto de Biomedicina de Sevilla, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Universidad de Sevilla, Sevilla, Spain

^d Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Universidad de Cantabria, IDIVAL, Santander, Spain

^e Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario de Bellvitge, Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), Universidad de Barcelona, Barcelona, Spain

^f Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario 12 de Octubre, Instituto de Investigación Biomédica 12 de Octubre, Departamento de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, Spain

^g Departamento de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

ARTICLE INFO

Keywords:
Urinary infection
Transplantation
Consensus
Prophylaxis
Treatment

ABSTRACT

Urinary tract infections (UTI) are one of the most common infections in solid organ transplant (SOT) recipients. A systematic review was performed to assess the management of UTI in SOT recipients.

Recommendations are provided on the management of asymptomatic bacteriuria, and prophylaxis and treatment of UTI in SOT recipients. The diagnostic-therapeutic management of recurrent UTI and the role of infection in kidney graft rejection or dysfunction are reviewed. Finally, recommendations on antimicrobials and immunosuppressant interactions are also included.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

Executive summary. Abordaje de la infección urinaria en receptores de trasplante de órgano sólido: documento de consenso del Grupo de Estudio de la Infección en Receptores de Trasplante (GESITRA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y la Red Española para el Estudio de Patología Infecciosa (REIPI)

RESUMEN

Las infecciones del tracto urinario (ITU) son muy frecuentes en los receptores de un trasplante de órgano sólido (TOS). Hemos realizado una revisión sistemática para determinar el abordaje de la ITU en receptores de TOS.

Palabras clave:
Infección urinaria
Trasplante

* Corresponding author.

E-mail address: vidal.elisa@gmail.com (E. Vidal).

♦ Coordinators of the document. These authors contributed equally to this work.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2015.03.020>

0213-005X/© 2015 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.