

Estado de la cuestión: bacteriuria asintomática e infección urinaria en pacientes con trasplante renal

Asymptomatic bacteriuria and urinary infection in kidney transplant recipients

Irma Ospina-Galeano^{1*}, Julio M. Castrillon-Idarraga², Paula Valencia-Rey³, Dabely Palacios-Ramírez⁴ y José Medina-Polo⁵

¹Departamento de Urología, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Colombia; ²Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia; ³Departamento de Infectología, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Colombia; ⁴Unidad de Trasplantes, Hospital San Vicente de Paul, Rionegro, Colombia; ⁵Departamento de Urología, Hospital 12 Octubre, Madrid, España

Resumen

El trasplante renal es una de las alternativas para las personas con enfermedad renal crónica avanzada. Las infecciones del tracto urinario son la complicación infecciosa más frecuente en el postrasplante, de hecho, la pielonefritis se asocia a disfunción del injerto; sin embargo, el impacto de la bacteriuria asintomática en trasplantados renales ha generado controversia en los desenlaces de este grupo de pacientes; ensayos clínicos recientes han mostrado la poca utilidad del tratamiento antibiótico de la bacteriuria asintomática para disminuir la incidencia de infecciones del tracto urinario; en contraste, la colonización por gérmenes multifármaco resistentes representa un desafío aún y se requieren estudios adicionales que determinen la utilidad del tratamiento en estos escenarios.

Palabras clave: Bacteriuria asintomática. Infección urinaria. Trasplante renal.

Abstract

Kidney transplantation is one of the alternatives for people with advanced chronic kidney disease. Urinary tract infections are the most common post-transplant infectious complication. In fact, pyelonephritis is associated with graft dysfunction; however, the impact of asymptomatic bacteriuria in kidney transplant recipients has generated controversy in the outcomes of this group of patients; recent clinical trials have shown that antibiotic treatment of asymptomatic bacteriuria is not very useful in reducing the incidence of urinary tract infections. In contrast, colonization by multidrug-resistant germs still represents a challenge, and additional studies are required to determine the usefulness of the treatment in these scenarios.

Keywords: Asymptomatic bacteriuria. Urinary tract infection. Kidney transplant recipients.

*Correspondencia:

Irma Ospina-Galeano
E-mail: irmaospinagaleano@gmail.com

Fecha de recepción: 16-08-2023
Fecha de aceptación: 05-01-2024
DOI: 10.24875/RUC.23000087

Disponible en internet: 22-03-2024
Urol. Colomb. 2024;33(1):38-45
www.urologiacolombiana.com

0120-789X / © 2024 Sociedad Colombiana de Urología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El trasplante renal (TR) es una de las alternativas para las personas con enfermedad renal crónica (ERC) avanzada, se estima que en la actualidad la prevalencia global de TR es de 82 por millón de habitantes y que en las últimas dos décadas ha aumentado al menos un 120%¹. Las infecciones del tracto urinario (ITU) son la complicación infecciosa más frecuente en el postrasplante. La pielonefritis se asocia a disfunción del injerto y por ende la mayoría de los centros de trasplante monitorizan su ocurrencia y dedican grandes cantidades de recursos a su prevención².

La ITU es una invasión patológica del urotelio con una respuesta inflamatoria consecuente que se caracteriza por signos y síntomas específicos y causada por un agente infeccioso (principalmente agentes bacterianos)³. Por el contrario, la bacteriuria asintomática (BA) se define como la presencia de un número significativo de microorganismos en el tracto urinario en ausencia de signos y síntomas⁴. En trasplantados renales la BA ocurre frecuentemente durante el primer año del trasplante, con una incidencia reportada de hasta el 50%⁵.

Esta revisión del estado de la cuestión pretende resumir los mecanismos fisiopatológicos de infección urinaria en trasplantados renales, su epidemiología, microbiología y estrategias de tratamiento. Adicionalmente se discute la evidencia existente sobre la necesidad de tratar la BA en trasplantados renales y sus potenciales riesgos dada la situación actual de resistencia a los antimicrobianos.

Metodología

Se realizó una búsqueda en cuatro bases de datos: Medline, Central, Embase, Lilacs; se utilizaron términos indexados “bacteriuria”, “urinary tract infection”, “kidney transplantation”, adicionalmente búsquedas libres relacionadas. Se limitó la búsqueda a estudios publicados desde 2000 hasta 2022 y se incluyeron textos en inglés y español. Los textos incluidos fueron revisiones sistemáticas, revisiones de tema, estudios de cohorte y ensayos clínicos.

Fisiopatología

Virulencia de las bacterias y mecanismos de defensa del huésped

La gran mayoría de las infecciones urinarias ocurren por vía ascendente. Los uropatógenos inicialmente se

adhieren y colonizan el urotelio de la uretra distal y si ascienden a las vías urinarias superiores causan pielonefritis. La vía hematogena es inusual y cuando ocurre, es generada usualmente por microorganismos grampositivos como *Staphylococcus aureus*. Las infecciones urinarias están precedidas de la colonización del meato periuretral con uropatógenos provenientes del tracto gastrointestinal; en mujeres esta colonización se asocia con pérdida de *Lactobacillus* spp. en la flora vaginal. Los lactobacilos ejercen un factor protector, disminuyendo el pH, interfiriendo con la adherencia de los uropatógenos al epitelio vaginal y mediante la producción de bacteriocinas, peróxido de hidrógeno, aniones cloruro y mieloperoxidasa⁶.

El uropatógeno más ampliamente estudiado es *Escherichia coli*, pues es la principal causa de infecciones urinarias. Si bien *E. coli* es parte de la microbiota del tracto gastrointestinal, solo algunos serogrupos causan infecciones. Es por esto que la literatura diferencia *E. coli* uropatógena (ECUP) de las comensales. Las cepas uropatógenas tienen factores de virulencia que permiten la colonización en invasión del tracto urinario alto⁶.

Las adhesinas son glucoproteínas presentes en la superficie de los uropatógenos que funcionan como ligandos para glucoproteína específica y receptores glucolípidos en las células uroepiteliales. Después de penetrar la membrana celular, los uropatógenos proliferan dentro del citosol para formar racimos. Además, las bacterias desarrollan estructuras protectoras específicas, como la matriz de biofilm, que les permiten cambiar sus fenotipos y evitar la respuesta inmunitaria del huésped. Estos procesos estimulan a las células epiteliales a producir factores proinflamatorios que conducen a una respuesta inflamatoria protectora⁷⁻⁹.

Células como neutrófilos, macrófagos y células NK se activan a medida que el uropatógeno invade, para limitar la penetración de patógenos y el daño. Varios estudios muestran que los antecedentes genéticos específicos están implicados en la recurrencia y persistencia de las ITU y las variaciones genéticas de la inmunidad innata que modifican aspectos específicos de la respuesta inmunitaria pueden resultar en una inmunidad urinaria comprometida y una mayor susceptibilidad a las ITU⁹.

Particularmente en el contexto del trasplante, varios mecanismos del huésped pueden favorecer el inicio de la ITU, como son: pH urinario básico, el vaciamiento irregular de la vejiga, glucosuria, hipercalciuria idiopática, hierro urinario elevado y las alteraciones en la mucosa vaginal en las receptoras femeninas

menopáusicas. Adicionalmente, la ausencia de un esfínter entre el uréter trasplantado y la vejiga nativa, además de los catéteres ureterales colocados durante el trasplante y los quistes renales en pacientes con antecedentes de enfermedad poliquística, también pueden favorecer la ocurrencia de ITU¹⁰.

Microbiología

Las ITU en pacientes trasplantados renales suelen ser causadas por organismos gramnegativos, que representan más del 70%. *E. coli* es la etiología más frecuente tanto en la población general como en los trasplantados renales (56%); *Klebsiella* spp. (10%), *Pseudomonas aeruginosa* (10%) y *Proteus* spp. son otras bacterias gramnegativas (10%). *Enterococcus faecalis* es el microorganismo grampositivo más frecuente y da cuenta del 6% de las infecciones¹¹⁻¹³. La presencia de *S. aureus* en orina siempre deberá estudiarse con hemocultivos, pues puede representar diseminación hematogena, ya que no es flora usual del tracto genitourinario.

Desafortunadamente, el uso generalizado de antimicrobianos, tanto en la industria agropecuaria como en la comunidad (incluyendo su uso en la profilaxis de múltiples patologías) ha inducido la emergencia de resistencia a antimicrobianos con un buen perfil de seguridad y disponibilidad oral como trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX) y fluoroquinolonas. La resistencia a estos agentes sobrepasa el 50% en algunas regiones del mundo, como Europa, Asia y Latinoamérica, donde ya no se recomienda su uso de manera empírica. La emergencia de patógenos multi-resistentes (MR) a causa de la producción de β -lactamasas de espectro extendido y carbapenemasas ha sido la amenaza más importante en TR y puede estar asociada con un pronóstico a corto y largo plazo más pobre¹⁴⁻¹⁷. La prevalencia de *E. coli* resistente a cefalosporinas de tercera generación para el 2022 varía entre el 5% (Francia y la península escandinava) y el 50% (Italia). En el caso de la producción de carbapenemasas, en *E. coli* aún no alcanza cifras mayores al 1%. Sin embargo, en *Klebsiella pneumoniae* y *P. aeruginosa* sí alcanza resistencias del 5 al 50% en Europa¹⁸.

La incidencia de candiduria en pacientes con TR varía según las definiciones microbiológicas, entre 3,4% si se define como crecimiento mayor a 50.000 UFC¹⁹ y el 11% si se define como crecimiento mayor a 1.000 UFC²⁰. Los factores de riesgo son similares a los encontrados en la población general: diabetes, hospitalización en cuidados intensivos, presencia de

catéteres en la vía urinaria, vejiga neurogénica y desnutrición. La mayoría de los pacientes son asintomáticos. El único estudio prospectivo realizado hasta la fecha en trasplantados renales demuestra que si bien la candiduria se asocia a mayor mortalidad, su tratamiento no impacta en esta. Esto sugiere que similar a lo que pasa en la población general, la candidatura es un marcador de morbilidad, más no un estado patológico en sí mismo, es decir, deberá considerarse siempre como colonización a menos que exista evidencia incontrovertible de enfermedad renal o enfermedad fúngica invasiva²¹.

Impacto a largo plazo

Se ha pensado en las infecciones urinarias como una entidad «benigna» en los pacientes con TR; sin embargo en los últimos años la acumulación de pruebas sugiere que estas tienen un impacto en la función del injerto y los desenlaces a largo plazo¹⁰.

Aunque los receptores de trasplante de renal con ITU son a menudo asintomáticos dada la incapacidad de generar una respuesta inflamatoria adecuada a la infección en comparación con la población general, las ITU pueden complicarse en pielonefritis aguda (PNA) o urosepsis, especialmente en el periodo postrasplante temprano, cuando la mortalidad asociada a la bacteriemia es mayor^{10,11}.

Las infecciones son la principal indicación para el ingreso a urgencias en el periodo posterior al trasplante y la ITU representa la principal causa de sepsis en este entorno. Mientras que las ITU bajas no afectaron a la función del injerto a lo largo del tiempo, la PNA posterior al trasplante puede conducir a una disminución de la función del injerto y un aumento de la mortalidad¹¹.

Factores de riesgo

Inmunosupresión

Es importante optimizar las condiciones médicas concomitantes, como la diabetes. Un TR exitoso requiere un cuidadoso enfoque equilibrado del grado de inmunosupresión para prevenir el rechazo del injerto y minimizar el riesgo de infección, malignidad y enfermedades cardiovasculares. Ciertos inmunosupresores pueden tener un mayor riesgo de ITU. Se ha informado que la terapia de inducción con anticuerpos que agotan la célula tales como globulina antitimocito tienen una mayor incidencia de ITU²². Antimetabolitos (azatioprina

o micofenolato de mofetilo) conducen a la supresión de la médula ósea y neutrocitopenia³. En adición, el denosumab, un anticuerpo monoclonal utilizado para tratar la osteopenia común en pacientes trasplantados, también se asocia con un mayor riesgo de ITU²³.

Alteraciones del tracto urinario

En una población adulta general, el 6% de todos los trasplantes se realizan en un ESRD (*end-stage renal disease*) secundaria a anomalías del tracto urinario inferior¹⁶, pero en centros de trasplantes pediátricos o con pacientes en transición a la edad adulta la incidencia puede llegar hasta el 25%. Se ha encontrado en estudios retrospectivos que los pacientes con anomalías del tracto urinario inferior previo al trasplante, tienen una incidencia mayor de complicaciones infecciosas postrasplante²⁴. Las anomalías del tracto urinario inferior que llevan a ERC y motivan un TR pueden causar fallo futuro del injerto. La disfunción del tracto urinario inferior puede algunas veces solo hacerse evidente cuando el paciente está produciendo orina después del trasplante²⁵. La retención urinaria por causas neurológicas es común en pacientes diabéticos, y la urodinamia puede diferenciar entre esta y la obstrucción de la salida de la vejiga; la retención debe ser tratada con los mismos principios que en los pacientes que no son trasplantados²⁶.

Función vesical pretrasplante

Particularmente, se ha observado en estudios de cohorte que con el tiempo y el flujo urinario mejorado, las vejigas recuperan la función siempre que no haya cicatrización de la pared de la vejiga o pérdida de la función neurológica²⁷. Errando et al. observaron en el estudio urodinámico pretrasplante capacidades de vejiga pretrasplante de 15 cc aumentando a 300 cc a los seis meses después del trasplante; en este periodo de recuperación, la vejiga puede ser inestable e hiperactiva y experimentar mayores presiones de detrusor durante el llenado, predisponiendo a la frecuencia urinaria, urgencia y reflujo en el riñón trasplantado o sistemas nativos. Es por esto que se recomienda solo realizar un estudio urodinámico previo a trasplante en aquellos pacientes con oliguria, disfunciones vesicales o síntomas del tracto urinario inferior muy específicos, esto permitirá que se haga un tratamiento a adecuado de estas anomalías y mejorar la supervivencia del injerto renal²⁸⁻³⁰.

Cuerpos extraños en la vía urinaria

En el procedimiento quirúrgico del TR se genera lesión directa en la vejiga para reimplantar el uréter del injerto renal, la forma de minimizar y favorecer la cicatrización es la derivación con sonda uretral, lo mismo ocurre con el uréter del injerto; en la mayoría de los procedimientos del reimplante del uréter del injerto a la vejiga nativa se disminuyen las presiones con la cateterización ureteral.

El material extraño en cualquier lugar del tracto urinario puede favorecer la infección. Esto es particularmente cierto en pacientes inmunosuprimidos y en el periodo temprano posterior al trasplante. Con frecuencia los pacientes tienen una combinación de catéter uretral, catéter ureteral y material de sutura absorbible en la anastomosis. El material extraño puede llegar a ser colonizado por un biofilm y cualquier lesión al urotelio puede estar asociado con un mayor riesgo de ITU. Un ensayo controlado aleatorizado sugirió que con la extracción de la sonda uretral y el catéter ureteral cinco días después del trasplante las tasas de ITU pueden ser tan bajas como el 7,6%; la extracción temprana del catéter se recomienda cada vez más para reducir la infección y la estancia hospitalaria^{31,32}.

Se desconoce el tiempo óptimo para retirar el catéter ureteral, en la práctica varía entre dos y seis semanas después del trasplante y requiere cistoscopia. Existen ensayos clínicos que demuestran que el riesgo de infección aumenta significativamente después de 30 días de tener el catéter. Los estudios han investigado una variedad de técnicas y protocolos de extracción de catéter y no han mostrado una diferencia significativa en las complicaciones al retirar los catéteres a los 10 días^{31,33}.

Bacteriuria asintomática

La BA se define como la presencia de uno o más especies de bacterias creciendo en una muestra de orina con un conteo cuantitativo específico de $\geq 10^5$ UFC/ml, sin considerar la presencia de piuria y en ausencia de signos o síntomas atribuibles a ITU^{33,34}.

Tanto la IDSA (Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas) como la Sociedad Americana de Trasplantes (ATS, *American Society of Transplant*) recomiendan no realizar pruebas de detección ni tratar la BA (recomendación fuerte, evidencia de alta calidad) en pacientes más allá de los dos meses postrasplante³²⁻³⁴. Dichas recomendaciones se basan en los siguientes hallazgos de estudios recientes aleatorizados y controlados^{5,33,35}:

solo entre el 4 y 7% de las BA preceden a una pielonefritis por el mismo microorganismo y no se ha demostrado impacto a corto plazo en la función o pérdida del injerto, ni mortalidad; la búsqueda activa de bacteriuria y su tratamiento no previenen las ITU.

Singh et al. recomiendan no tratar la BA después de tres meses del TR a no ser que exista una elevación en los valores de creatinina. Se ha encontrado que el uso sistemático de antibióticos para tratar la BA incrementa la tasa de resistencia a los antimicrobianos, aumentando el riesgo de complicaciones asociadas a los gérmenes multirresistentes. Aunque la profilaxis antimicrobiana disminuye la bacteriuria, no se ha visto que disminuya los episodios más graves de ITU ni de pielonefritis en el injerto renal^{2,35,36}.

Origüen et al., en un ensayo clínico aleatorizado que incluyó a 112 pacientes, evaluaron los desenlaces en aquellos pacientes trasplantados con BA que recibían terapia antibiótica comparados con aquellos que no la recibían, encontraron que no hay diferencia en el desarrollo de pielonefritis (7,5% en el grupo de tratamiento vs. 8,4% en aquellos sin tratamiento; IC: 0,22-3,27) a dos años de seguimiento. Tampoco identificaron diferencia en el desarrollo de ITU, rechazo del trasplante, infecciones por microorganismos resistentes ni mortalidad⁵. Este es el ensayo clínico más reciente de trasplantados renales con BA.

Infección urinaria

La ITU puede presentarse sin complicaciones (caracterizadas por signos y síntomas urinarios como disuria, frecuencia, urgencia, hematuria) o ITU complicada (los signos y síntomas anteriores están asociados con los de inflamación sistémica, como fiebre, dolor aloinjerto, escalofríos, náuseas y fatiga). El diagnóstico se basa en un cultivo de orina positivo con más de 10^5 UFC/ml en presencia de síntomas clínicos. Los pacientes también pueden presentar un *dips-tick* de orina positivo para nitritos, sangre, proteína y esterasa leucocitaria³⁷.

Teniendo en cuenta el impacto relevante en los resultados del injerto, es importante la detección temprana de las ITU entre los receptores del trasplante, especialmente en el periodo inicial del trasplante, pues se ha encontrado que las ITU no tratadas en los primeros tres meses después del trasplante aumentan significativamente el riesgo de rechazo del injerto. Es por esto que algunos de los centros de trasplante analizan sistemáticamente la BA y usan una profilaxis antimicrobiana dentro de los primeros

seis meses del trasplante para prevenir las ITU sintomáticas y la posible disfunción temprana del injerto³⁸.

La piuria puede ser útil como valor predictivo negativo. En caso de tener urocultivo negativo, deberán considerarse como etiología *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* y *Ureaplasma urealyticum*, que causan uretritis.

En presencia de cistitis hemorrágica, deberá buscarse infección por adenovirus mediante pruebas de antígeno o prueba de reacción en cadena de la polimerasa.

Tratamiento y profilaxis

La recurrencia de la ITU en trasplantados renales es un problema grave, pues puede empeorar el pronóstico para estos pacientes y para el injerto renal. Hay poca información sobre estrategias de profilaxis antimicrobiana no farmacológica para evitar el impacto de la recurrencia de la ITU en trasplantados renales, como el jugo de arándano, estrógenos tópicos vaginales y probióticos, que pueden ser herramientas adyuvantes útiles para disminuir la recurrencia de la ITU²⁶.

Sin embargo, aunque no hay consenso sobre el régimen profiláctico óptimo y la duración, se recomienda una profilaxis con TMP-SMX 160 + 800 mg al día por vía oral, la cual es eficaz con evidencia fuerte a favor. Las directrices de KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) sugirieron una profilaxis basada en TMP-SMX durante al menos seis meses después del trasplante que es útil incluso para prevenir otras infecciones oportunistas (*Pneumocystis* spp.)^{39,40}. Se ha demostrado que la profilaxis a largo plazo es un método eficaz y poco costoso para reducir la incidencia de las infecciones urinarias y la sepsis⁴¹; sin embargo, la profilaxis antimicrobiana a largo plazo podría aumentar el riesgo de resistencia en este subconjunto de pacientes, como ya se ha demostrado en la población general, y por lo tanto afectar al injerto y la supervivencia del paciente. Para los pacientes que se sabe que son alérgicos a TMP-SMX es posible usar cefalexina, fosfomicina y nitrofurantoína.

Cuando se diagnostica una infección urinaria puede no ser clínicamente evidente, pero puede evolucionar a una complicación; se recomienda entonces la administración inicial de antibióticos empíricos y debe ir seguida de un tratamiento antibiótico específico basado en el patógeno y su patrón de susceptibilidad identificado en el cultivo de orina.

Para la cistitis no complicada en receptores de aloinjertos renales, es razonable limitar la terapia a 5-10

días. Los tratamientos de una sola dosis o de tres días no están recomendados. Para pielonefritis/ITU complicada en receptores de aloinjertos, se debe utilizar un antibiótico de espectro reducido para completar 14-21 días de terapia según los datos de susceptibilidad⁴².

Por otro lado, las infecciones urinarias no complicadas pueden tratarse de forma ambulatoria y los regímenes antibióticos comunes se basan en ciprofloxacino 250 mg por vía oral dos veces al día, levofloxacino 500 mg por vía oral una vez al día, amoxicilina 500 mg por vía oral tres veces al día, nitrofurantoína 100 mg por vía oral dos veces al día^{39,40}. La duración de la terapia debe modularse de acuerdo con las características del paciente y el momento del trasplante (10-14 días de tratamiento en el periodo posterior al trasplante temprano, 5-7 días después de 6 meses)¹⁰ y la dosificación debe ajustarse en pacientes con función reducida del injerto.

La sospecha de PNA u otras complicaciones requiere hospitalización y terapia intravenosa que abarque tanto organismos gramnegativos como grampositivos (piperacilina-tazobactam 4,5 g IV cada 6 h, meropenem 1 g IV cada 8 h, cefepima 1 g IV cada 8 h), ajustados para función de injerto^{39,40}. En cuanto a la ITU sin complicaciones, se deben recoger muestras de cultivo de orina antes de iniciar el tratamiento antibiótico empírico y el tratamiento debe modificarse de acuerdo con los resultados del cultivo de orina⁴³.

El tratamiento de pacientes con candiduria asintomática no es universalmente aceptado, muchos de estos pacientes son tratados por el riesgo grave del injerto y complicaciones. Sin embargo, algunas evidencias sugieren desestimar este abordaje, a menos que el paciente presente neutropenia o se someta a un procedimiento urológico⁴⁴. El agente preferido es el flucanazol (200-400 mg por vía oral al día durante 14 días) y puede ser necesario ajustar la dosis de inhibidores de la calcineurina¹⁴. La anfotericina B intravenosa (0,3-1 mg/kg/día) debe utilizarse con precaución por su nefrotoxicidad, mientras que las formulaciones lipídicas no deben utilizarse debido a su limitada concentración de orina.

Microbiota y tratamiento sin antibiótico

Estudios recientes sugieren que el tracto urinario se caracteriza por una microbiota urinaria específica⁴⁵, cuyas interacciones desempeñan un papel crítico en el desarrollo de enfermedades en el tracto urinario⁴⁵, de hecho, las diferencias entre pacientes y voluntarios sanos se han vinculado a varias enfermedades urológicas^{46,47}. Sin embargo, el alcance de esta relación aún

no está claro. Varios factores han estado implicados en cambios de la microbiota urinaria durante la vida de un individuo⁴⁸.

Los hábitos dietéticos son factores de riesgo bien conocidos para las infecciones urinarias y los componentes urinarios específicos pueden tener un papel fundamental en la determinación de la colonización del tracto urinario. Por ejemplo, Habash et al. demostraron que la elevada ingesta de agua puede conducir a la dilución de factores específicos que normalmente inhiben la deposición microbiana, y esto conduce a una mayor adherencia de *E. coli* y *E. faecalis* al caucho de silicio⁴⁹. Además, los medicamentos, como los antibióticos, pueden alterar significativamente la composición de la microbiota, lo que conduce a un mayor riesgo de infecciones.

En este escenario, se han propuesto varias opciones no antibióticas para las ITU recurrentes en los últimos años con resultados controvertidos⁵⁰. Ningún ensayo clínico aleatorizado apoya la utilidad de la alcalinización urinaria con citrato de potasio para reducir los síntomas de las infecciones urinarias⁵¹. Los organismos probióticos (p. ej., *Lactobacillus* spp.) modulan las defensas del huésped al reducir la adherencia al patógeno y su capacidad para causar infecciones: una revisión sistemática de Cochrane no mostró diferencias significativas entre el grupo probiótico y el placebo, aunque el pequeño tamaño de la muestra puede limitar la importancia de este análisis⁵². En mujeres posmenopáusicas con ITU recurrentes se ha demostrado que el uso de estrógeno tópico reduce los eventos de las ITU, mejorando la atrofia vaginal y aumentando los lactobacilos vaginales⁵³.

El papel del zumo de arándano en las ITU recurrentes ha sido estudiado por muchos años, encontrando datos controversiales: inicialmente mostró un beneficio grande, que fue disminuyendo a lo largo de los años y al ampliar la población de estudio, en una revisión sistemática de Cochrane y un metaanálisis encontraron que el jugo de arándano es menos efectivo de lo que se había indicado anteriormente⁵⁴. Otros autores han encontrado evidencia para sugerir el uso de zumo de arándano para pacientes con ITU recurrentes crónicas postrasplante con el fin de prevenir la adhesión de microorganismos uropatógenos al urotelio⁵⁵.

Conclusión

La BA es una condición frecuente en los pacientes con TR, sin embargo el tratamiento de esta entidad no cambia los desenlaces en trasplantados. La ITU sigue

siendo un problema común y difícil en el trasplante de riñón, que afecta tanto a corto como a largo plazo en los receptores de trasplante de riñón. Varios factores pueden influir en la incidencia y gravedad de la ITU en este entorno en particular. Su reconocimiento es importante para identificar a los receptores de TR que son más propensos a desarrollar ITU y por lo tanto minimizar el riesgo con un manejo personalizado (p. ej., detección y profilaxis adecuadas, evitar la inmunosupresión excesiva, etc.).

Aún falta más información acerca de la identificación de causas subyacentes de la ITU recurrentes, el papel de la profilaxis a largo plazo, la necesidad de tratar la BA, uso cuidadoso y selectivo de antibióticos para evitar la incidencia de microorganismos multirresistentes/extremadamente resistentes, la dosificación y el profilaxis y tratamiento de las infecciones sintomáticas. La falta de respuestas definitivas a estas cuestiones destaca fuertemente la necesidad de futuros estudios bien planificados de ITU postrasplante, centrándose en la microbiota urinaria y tratamientos alternativos no antibióticos para las infecciones urinarias y así poder dar recomendaciones basadas en la evidencia.

Debido a la complejidad de la enfermedad, se recomienda la identificación de un equipo multidisciplinario (nefrólogos, urólogos, especialistas en cuidados intensivos y enfermedades infecciosas) en el manejo de las ITU en centros de trasplantes.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses sobre la publicación de este artículo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este

manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. Thomas B, Wulf C, Blosser A, Dick C, Murray M, Naghavi I. Incidence and prevalence of renal transplantation throughout the world: an analysis of the change in renal transplantation rates between years 1990 and 2010. *Transplantation*. 2014;98:643.
2. Singh R, Bemelman FJ, Geerlings SE. Asymptomatic bacteriuria in renal allograft recipients: not so innocent after all? *Future Microbiol*. 2016;11(1):1-3.
3. Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, Morawski K, Garnick J, El-Amm JM, et al. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. *Clin Transplant*. 2006;20(4):401-9.
4. Dantas SRPE, Kuboyama RH, Mazzali M, Moretti ML. Nosocomial infections in renal transplant patients: risk factors and treatment implications associated with urinary tract and surgical site infections. *J Hosp Infect*. 2006;63(2):117-23.
5. Orígüen J, López-Medrano F, Fernández-Ruiz M, Polanco N, Gutiérrez E, González E, et al. Should asymptomatic bacteriuria be systematically treated in kidney transplant recipients? results from a randomized controlled trial. *Am J Transplant*. 2016;16(10):2943-53.
6. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editores. *Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*. 9.ª ed. Barcelona, España: Elsevier; 2020.
7. Mulvey MA. Adhesion and entry of uropathogenic *Escherichia coli*. *Cell Microbiol*. 2002;4(5):257-71.
8. Anderson GG, Martin SM, Hultgren SJ. Host subversion by formation of intracellular bacterial communities in the urinary tract. *Microbes Infect*. 2004;6(12):1094-101.
9. Justice SS, Hung C, Theriot JA, Fletcher DA, Anderson GG, Footer MJ, et al. Differentiation and developmental pathways of uropathogenic *Escherichia coli* in urinary tract pathogenesis. *Proc Natl Acad Sci*. 2004;101(5):1333-8.
10. Säemann M, Hörl WH. Urinary tract infection in renal transplant recipients. *Eur J Clin Invest*. 2008;38:58-65.
11. Pellé G, Vimont S, Levy PP, Hertig A, Ouaili N, Chassin C, et al. Acute pyelonephritis represents a risk factor impairing long-term kidney graft function. *Am J Transplant*. 2007;7(4):899-907.
12. Valera B, Gentil MA, Cabello V, Fijo J, Cordero E, Cisneros JM. Epidemiology of urinary infections in renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 2006;38(8):2414-5.
13. Vidal E, Torre-Cisneros J, Blanes M, Montejo M, Cervera C, Aguado JM, et al. Bacterial urinary tract infection after solid organ transplantation in the RESITRA cohort. *Transpl Infect Dis*. 2012;14(6):595-603.
14. Parasuraman R, Julian K, the AST Infectious Diseases Community of Practice. Urinary tract infections in solid organ transplantation: urinary tract infections in SOT. *Am J Transplant*. 2013;13(s4):327-36.
15. Linares L, Cervera C, Colán F, Ricart MJ, Esforzado N, Torregrosa V, et al. Epidemiology and outcomes of multiple antibiotic-resistant bacterial infection in renal transplantation. *Transplant Proc*. 2007;39(7):2222-4.
16. Yuan X, Liu T, Wu D, Wan Q. Epidemiology, susceptibility, and risk factors for acquisition of MDR/XDR Gram-negative bacteria among kidney transplant recipients with urinary tract infections. *Infect Drug Resist*. 2018;11:707-15.
17. Korth J, Kukalla J, Rath PM, Dolff S, Krull M, Guberina H, et al. Increased resistance of gram-negative urinary pathogens after kidney transplantation. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):164.
18. European Centre for Disease Prevention and Control, World Health Organization. *Antimicrobial resistance surveillance in Europe: 2022* [Internet]. LU: Publications Office; 2022 [citado 9 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://data.europa.eu/doi/10.2900/112339>
19. Delgado J, Calvo N, Gomis A, Pérez-Flores I, Rodríguez A, Ridaio N, et al. Candiduria in renal transplant recipients: incidence, clinical repercussion, and treatment indication. *Transplant Proc*. 2010;42(8):2944-6.
20. Safdar N, Slattery WR, Kwasinski V, Gangnon RE, Li Z, Pirsch JD, et al. Predictors and outcomes of candiduria in renal transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2005;40(10):1413-21.
21. Sobel JD, Kauffman CA, McKinsey D, Zervos M, Vazquez JA, Karchmer AW, et al. Candiduria: A randomized, double-blind study of treatment with fluconazole and placebo. *Clin Infect Dis*. 2000;30(1):19-24.
22. Ariza-Heredia EJ, Beam EN, Lesnick TG, Kremers WK, Cosio FG, Razonable RR. Urinary tract infections in kidney transplant recipients: role of gender, urologic abnormalities, and antimicrobial prophylaxis. *Ann Transplant*. 2013;18:195-204.
23. Bonani M, Frey D, de Rougemont O, Mueller NJ, Mueller TF, Graf N, et al. Infections in de novo kidney transplant recipients treated with the rank1 inhibitor denosumab. *Transplantation*. 2017;101(9):2139-45.

24. Jayanth ST, Dangi AD, Mukha RP, Kumar S, Varughese S, David VG, et al. Renal transplantation into optimized abnormal lower urinary tract – Impact on graft outcomes, patient survival, and complications. *Indian J Urol.* 2019;35(1):8.
25. Simsir A, Dheir H, Mammadov R, Hoscoskun C, Toz H, Ok E, et al. Evaluation of the lower urinary tract before renal transplantation: to which patients? how? *Open J Urol.* 2012;02(03):127-30.
26. Castañeda DA, León K, Martín R, López L, Pérez H, Lozano E. Urinary tract infection and kidney transplantation: a review of diagnosis, causes, and current clinical approach. *Transplant Proc.* 2013;45(4):1590-2.
27. Desai M, Mishra S, Muthu V, Rajapurkar M. Kidney transplantation in abnormal bladder. *Indian J Urol.* 2007;23(3):299.
28. Errando C, Batista JE, Caparros J, Vicente J, Arañó P. Urodynamic evaluation and management prior to renal transplantation. *Eur Urol.* 2000;38(4):415-8.
29. Power RE, Hickey DP, Little DM. Urological evaluation prior to renal transplantation. *Transplant Proc.* 2004;36(10):2962-7.
30. Rude T, Nassiri N, Naser-Tavakolian A, Ginsberg D. The role of urodynamics in the pre-transplant evaluation of renal transplant. *Curr Urol Rep.* 2019;20(5):26.
31. Wilson CH, Rix DA, Manas DM. Routine intraoperative ureteric stenting for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(6):CD004925.
32. Patel P, Rebollo-Mesa I, Ryan E, Sinha MD, Marks SD, Banga N, et al. Prophylactic ureteric stents in renal transplant recipients: a multicenter randomized controlled trial of early versus late removal. *Am J Transplant.* 2017;17(8):2129-38.
33. Dadkhah F, Yari H, Ali Asgari M, Fallahnezhad MH, Tavosian A, Ghadian A. Benefits and complications of removing ureteral stent based on the elapsed time after renal transplantation surgery. *Nephrourol Mon.* 2016;8(2):e31108.
34. Goldman JD, Julian K. Urinary tract infections in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019;33(9):e13507.
35. Coussement J, Kaminski H, Scemla A, Manuel O. Asymptomatic bacteriuria and urinary tract infections in kidney transplant recipients. *Curr Opin Infect Dis.* 2020;33(6):419-25.
36. Sabé N, Oriol I, Melilli E, Manonelles A, Bestard O, Polo C, et al. Antibiotic treatment versus no treatment for asymptomatic bacteriuria in kidney transplant recipients: A multicenter randomized trial. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(6):ofz243.
37. Grigoryan L, Trautner BW, Gupta K. Diagnosis and management of urinary tract infections in the outpatient setting: a review. *JAMA.* 2014;312(16):1677.
38. Pesce F, Martino M, Fiorentino M, Rollo T, Simone S, Gallo P, et al. Recurrent urinary tract infections in kidney transplant recipients during the first-year influence long-term graft function: a single-center retrospective cohort study. *J Nephrol.* 2019;32(4):661-8.
39. Special Issue: KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant.* 2009;9:S1-155.
40. Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, Foster BJ, Kasiske BL, Kher V, et al. KDIGO clinical practice guideline on the evaluation and management of candidates for kidney transplantation. *Transplantation.* 2020;104(4S1):S11-103.
41. Horwedel TA, Bowman LJ, Saab G, Brennan DC. Benefits of sulfamethoxazole-trimethoprim prophylaxis on rates of sepsis after kidney transplant. *Transpl Infect Dis.* 2014;16(2):261-9.
42. Meena P, Bhargava V, Rana D, Bhalla A. Urinary tract infection in renal transplant recipient: a clinical comprehensive review. *Saudi J Kidney Dis Transplant.* 2021;32(2):307.
43. Chacón-Mora N, Pachón Díaz J, Cordero Matía E. Urinary tract infection in kidney transplant recipients. *Enferm Infec Microbiol Clin.* 2017;35(4):255-9.
44. Fisher JF, Sobel JD, Kauffman CA, Newman CA. Candida urinary tract infections—Treatment. *Clin Infect Dis.* 2011;52(suppl_6):S457-66.
45. Whiteside SA, Razi H, Dave S, Reid G, Burton JP. The microbiome of the urinary tract—a role beyond infection. *Nat Rev Urol.* 2015;12(2):81-90.
46. Pearce MM, Hilt EE, Rosenfeld AB, Zilliox MJ, Thomas-White K, Fok C, et al. The female urinary microbiome: a comparison of women with and without urgency urinary incontinence. *mBio.* 2014;5(4):e01283-14.
47. Siddiqui H, Lagesen K, Nederbragt AJ, Jeansson SL, Jakobsen KS. Alterations of microbiota in urine from women with interstitial cystitis. *BMC Microbiol.* 2012;12(1):205.
48. Yatsunenkov T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature.* 2012;486(7402):222-7.
49. Habash MB, Van der Mei HC, Busscher HJ, Reid G. The effect of water, ascorbic acid, and cranberry derived supplementation on human urine and uropathogen adhesion to silicone rubber. *Can J Microbiol.* 1999;45(8):691-4.
50. Barclay J, Veeratterapillay R, Harding C. Non-antibiotic options for recurrent urinary tract infections in women. *BMJ.* 2017;359:j5193.
51. O'Kane DB, Dave SK, Gore N, Patel F, Hoffmann TC, Trill JL, et al. Urinary alkalinisation for symptomatic uncomplicated urinary tract infection in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4(4):CD010745.
52. Schwenger EM, Tejani AM, Loewen PS. Probiotics for preventing urinary tract infections in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(12):CD008772.
53. Stapleton AE. The vaginal microbiota and urinary tract infection. *Microbiol Spectr.* 2016;4(6):10.1128/microbiolspec.UTI-0025-2016.
54. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10(10):CD001321.
55. González de Llano D, Moreno-Arribas MV, Bartolomé B. Cranberry polyphenols and prevention against urinary tract infections: Relevant considerations. *Molecules.* 2020;25(15):3523.