

Infeción urinaria por enterobacterias multirresistentes en un centro de trasplante renal

Recibido: 16/01/2015 Aceptado: 30/03/2015

Mariela Y. Calza¹, María E. Badaracco¹, María A. Aguerre²,
Marcela S. Maurich², María C. Bangher³, Laura Peña¹.

Resumen La infección bacteriana del tracto urinario (ITU) es la causa más frecuente de complicación en el paciente trasplantado renal. Nuestros objetivos fueron determinar los patógenos más frecuentes, su asociación al tiempo transcurrido al primer episodio de ITU, los factores de riesgo predisponentes y la sensibilidad antibiótica de los gérmenes.

Materiales y Métodos: se realizó un estudio retrospectivo en el que se siguió por un año a los pacientes trasplantados renales entre noviembre de 2006 a febrero de 2012. Se incluyó el primer urocultivo positivo con bacilos gram negativos.

Resultados: de 156 pacientes analizados, 63 (40 %) tuvieron al menos un episodio de ITU en el que se caracterizaron los microorganismos responsables. El patógeno más frecuente fue *Klebsiella pneumoniae* (25/63 episodios, 39 %), seguido por *Escherichia coli* (23/63, 37 %). Casi la mitad (31/63, 49 %) ocurrieron antes de los 30 días (58 % por *K. pneumoniae*), un tercio (18/63, 29 %) entre los 31 y 180 días (39 % por *E. coli*) y el resto (14/63, 22 %) en el medio año siguiente (64 % de ellas causadas por *E. coli*). Entre las *K. pneumoniae*, 22/25 (88 %) resultaron productoras de β lactamasas de espectro extendido. Como factores de riesgo predisponentes se encontraron sexo femenino, litiasis renal previa y utilización de catéter doble J.

Conclusión: este estudio confirma que las ITU son una complicación frecuente en los trasplantados renales. La asociación de *K. pneumoniae* multirresistentes con las infecciones inmediatas puede ser considerada como marcadora de infección intrahospitalaria, y señala la posibilidad de realizar intervenciones que modifiquen su incidencia.

Palabras clave: trasplante de órgano; infección postrasplante; factores de riesgo; sensibilidad antibiótica.

Introducción

El trasplante (Tx) renal mejora la calidad de vida de los pacientes en hemodiálisis crónica pero también aumen-

¹Laboratorio de Microbiología. Instituto de Cardiología de Corrientes Juana Francisca Cabral. Corrientes. Argentina.

²Servicio de Nefrología. Instituto de Cardiología de Corrientes, Juana Francisca Cabral. Corrientes. Argentina.

³División Infectología. Instituto de Cardiología de Corrientes, Juana Francisca Cabral. Corrientes. Argentina.

Dirección para correspondencia:

Dra. Mariela Y Calza, Instituto de Cardiología de Corrientes. Bolívar 1334. 3400 Corrientes. Argentina.

Tel: +54.3794410000 int. 142. Fax: +54.3794410030.

E-mail: yanicalbio@hotmail.com

ta la inmunodeficiencia a través del uso de drogas inmunosupresoras (1,2). Esto, a su vez, incide en la frecuente aparición de infecciones bacterianas; así en pacientes receptores de Tx renal la más común es la del tracto urinario, que impacta en la morbilidad, mortalidad, incluyendo la pérdida de la función del injerto (3,4). El riesgo de invasión bacteriana ha sido asociado a múltiples factores como sexo femenino, diabetes mellitus, anomalías de la vía urinaria e instrumentación de la uretra (5,6,7).

La infección del tracto urinario (ITU) en los primeros meses postrasplante afecta la sobrevida del injerto (8), en particular cuando el agente causal es un microorganismo multirresistente que dificulta el rápido diagnóstico y elección del tratamiento (9,10,11).

Escasos trabajos disponibles en Latinoamérica describen el perfil de resistencia a los antibióticos de los microorganismos aislados en estos pacientes. Nuestros objetivos fueron, entonces, determinar cuáles son los patógenos más frecuentemente aislados, su sensibilidad antibiótica, su asociación al tiempo transcurrido al primer episodio de infección urinaria y los factores de riesgo predisponentes en un centro de trasplante de la ciudad de Corrientes, Argentina.

Materiales y Métodos

Se analizaron las historias clínicas de todos los pacientes trasplantados en el centro de trasplantes de la ciudad de Corrientes, Argentina. A todos los pacientes se les colocó sonda vesical en quirófano al momento de la cirugía, la que fue retirada al cuarto día postrasplante.

Criterios de inclusión: se incluyeron todos los pacientes trasplantados desde noviembre 2006 a febrero de 2012.

Criterios de exclusión: se excluyeron del análisis aquellos pacientes que fallecieron antes de cumplir un año del trasplante sin presentar urocultivos positivo y aquellos que reingresaron a diálisis dentro del primer año sin presentar infección.

Factores de riesgo: se consideraron las variables pre trasplante del paciente: sexo, edad, enfermedad de base (lupus, diabetes, poliquistosis renal, litiasis, etc.); variables del trasplante: donante vivo o cadavérico y tiempo de isquemia y variables postrasplante: presencia de catéter doble J, retraso de la función del injerto y reintervención quirúrgica posTx.

Profilaxis antibiótica: todos los pacientes Tx recibieron durante un año trimetoprima-sulfametoxazol (80/400 mg) 1 comprimido diario.

Categorización, procesamiento y diagnóstico de infección urinaria: se definió como ITU a todas las infecciones del tracto urinario que presentaron síntomas locales como dolor en injerto, tenesmo o disuria y/o síntomas sistémicos como fiebre, náuseas, vómitos, hipotensión o aumento de la creatinina sérica sin otra causa, o presencia de reacción inflamatoria en sedimento urinario. Se categorizó a las ITU en inmediatas cuando la infección ocurrió antes de los 30 días del trasplante; ITU temprana, a las ocurridas entre los 31 y 180 días e ITU tardía a las que ocurrieron después de 181 días (12).

Procesamiento y diagnóstico de infección urinaria: todos los urocultivos fueron sembrados con un ansa calibrada en el medio CLDE (cisteína lactosa deficiente en electrolitos) e incubados durante 24 a 48 hs a 35 °C. Se estudió la reacción inflamatoria por medio del sedimento que se obtuvo de centrifugar la orina a 2000 rpm por 5 minutos (13). Se tuvieron en cuenta todas aquellas muestras de paciente que presentaban algún síntoma de infección urinaria y en las que desarrollaron bacterias en un recuento mayor 10⁵ UFC/ml.

La identificación de los microorganismos se realizó por métodos convencionales (14) y, en algunos casos por galerías comerciales (API 20E, Biomerieux).

Pruebas de sensibilidad a antibióticos: La sensibilidad de los gérmenes fue determinada por método de difusión de Kirby-Bauer con puntos de corte estandarizados por CLSI (documento M100-S23, tabla 2A). Se probaron los siguientes antibióticos: ampicilina (10 µg), cefalotina (30 µg), ampicilina-sulbactam (10/10 µg), trimetoprima-sulfametoxazol (1,25/23,75 µg), nitrofurantoina (300 µg), ciprofloxacina (5 µg), ácido nalidixico (30 µg), cefotaxima (30 µg), ceftazidima (30 µg), cefepime (30 µg), amoxicilina-ácido clavulánico (20/10 µg), gentamicina (10 µg), amikacina (30 µg), piperacilina-tazobactam (100/10 µg), ertapenem (10 µg), imipenem (10 µg) y meropenem (10 µg).

La detección de β lactamasas de espectro extendido (BLEE) se realizó mediante sinergia entre cefotaxima, amoxicilina-ácido clavulánico y ceftazidima (15).

Vigilancia de la bacteriuria: se realizaron urocultivos sobre muestras obtenidas 1- el día de Tx; 2- al tercer día luego de retiro de la sonda; 3- cada 15 días durante el primer mes; 4- uno por mes durante los 2 meses siguientes; 5- uno cada 3 meses hasta cumplir un año de trasplante y 6- toda vez que el paciente experimentara síntomas como dolor, escalofríos, disuria, y/o diarrea.

Análisis estadístico: los datos obtenidos fueron registrados en una planilla de cálculo de Microsoft EXCEL

2003, y posteriormente procesados para su análisis estadístico con el *software* SPSS 21. Las variables cualitativas y cuantitativas fueron analizadas usando tablas de frecuencias y de contingencia de acuerdo a los test estadísticos de chi-cuadrado.

Resultados

Se siguió la evolución de los 156 receptores consecutivos de trasplante renal durante el periodo de estudio. De ellos, 143 (92 %) fueron de donante cadavérico y 13 (8 %) de donante vivo. Los pacientes de sexo masculino representaron el 58 % de los receptores.

Sesenta y tres pacientes (40 %) desarrollaron una ITU, de los cuales 31 (49 %) fueron categorizadas como inmediatas, 18 (29 %) como tempranas y 14 (22 %) como tardías.

Los factores de riesgo que alcanzaron significación estadística (sexo femenino, presencia de patologías renales previas como litiasis renal, o necesidad de utilización de catéter doble J) son mostrados en la tabla 1. El resto de las variables analizadas no mostraron asociación con el desarrollo de ITU.

La frecuencia de aislamiento de cada especie según el tiempo de aparición de la infección se observa en la Figura 1, mientras que la tabla 2 muestra la resistencia a todos los antibióticos analizados de los microorganismos más frecuentes. Encontramos un alto nivel de resistencia a las cefalosporinas de tercera y cuarta generación en *K. pneumoniae*. Sólo un aislamiento de *K. pneumoniae* resultó resistente a ertapenem mientras que un 33 % de los mismos presentaron sensibilidad intermedia.

Seis pacientes (10 %) tuvieron urocultivo positivo por gérmenes diferentes a enterobacterias (1 *Pseudomonas aeruginosa*, 1 estafilococo coagulasa negativo, 1 *Staphylococcus aureus*, 1 estreptococo y dos enterococos) que no fueron incluidos en el análisis estadístico.

Tabla 1. Características de los pacientes receptores de Tx que presentaron ITU

Variables	Factor presente ITU +	Factor ausente ITU +	p	OR (IC 95 %)
Variable del receptor pre Tx				
Sexo, n (%)	Femenino 37 (56,1 %)	Masculino 26 (28,9 %)	0,001	1,61 (1,19-2,19)
Enfermedad de base				
Litiasis, n (%)	8 (89 %)	55 (37,4 %)	0,003	2,37 (1,7-3,2)
Variables del postTx				
Catéter doble J, n (%)	23 (77 %)	40 (32 %)	0,0001	2,41 (1,74-3,33)

ITU: infección del tracto urinario, Tx: trasplante

Tabla 2. Porcentaje de resistencia antibiótica en los patógenos más frecuentes

	AMP	AMS	AKN	AMC	CF	C3G	CIP	GEN	NAL	NIT	TMS	FEP	TAZ	ERT	IMP	MER
Kpn	-	92	12	81	88	88	85	60	89	39	100	88	43	4	0	0
Eco	80	18	0	5	27	5	32	11	46	5	73	5	0	0	0	0

Los valores representan el porcentaje de resistencia a los antibióticos. kpn: *Klebsiella pneumoniae*, eco: *Escherichia coli*, -: resistencia natural, AMP: ampicilina, AMS: ampicilina-sulbactam, AKN: amikacina, AMC: amoxicilina- ácido clavulánico, CF: cefalotina, C3G: cefalosporina de tercera generación (ceftazidima y cefotaxima), CIP: ciprofloxacina, GEN: gentamicina, NAL: ácido nalidixico, NIT: nitrofurantoina, TMS: trimetoprima-sulfametoxazol, FEP: cefepime, TAZ: piperacilina-tazobactam, ERT: ertapenem, IMP: imipenem, MER: meropenem.

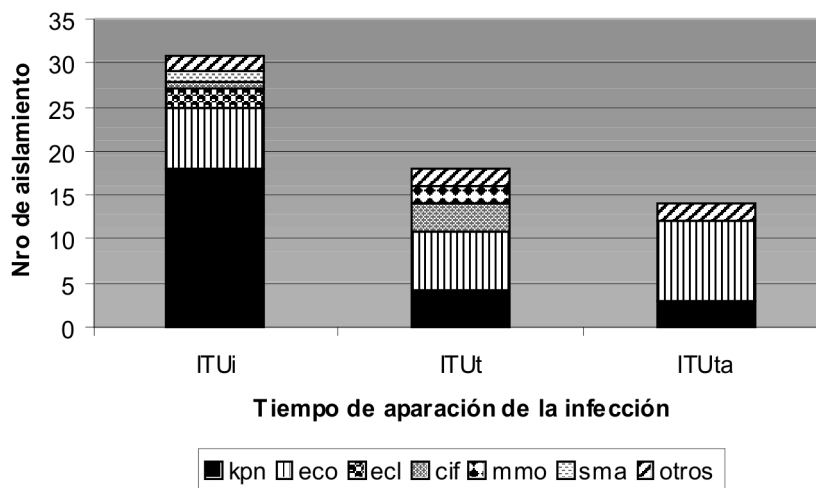


Figura 1. Distribución de los gérmenes según el tiempo de aparición de la infección urinaria. ITU_i: Infección tracto urinario inmediata, ITU_t: infección tracto urinario temprana, ITU_{ta}: infección tracto urinaria tardía. kpn: *Klebsiella pneumoniae*; eco: *Escherichia coli*; ecl: *Enterobacter cloacae*; cif: *Citrobacter freundii*; mmo: *Morganella morganii*; sma: *Serratia marcescens*; otros: Bacilos gram negativos no fermentadores y cocos gram positivos

Discusión

El 40 % de los pacientes incluidos en este estudio, presentaron infecciones urinarias siendo el agente etiológico más frecuente *K. pneumoniae*, seguido por *E. coli*, en concordancia con datos previos de nuestro país (16). Va-

rios relevamientos realizados en Latinoamérica (17,18) y España (19, 20), muestran una inversión en la frecuencia de aislamiento de estos dos microorganismos, mientras que uno realizado en Brasil (21) mostró una mayor frecuencia de *Enterobacter cloacae*, en segundo lugar *K. pneumoniae* y en tercer lugar *E. coli*.

Encontramos que de un total de 25 *K. pneumoniae* analizadas 18 correspondieron a episodios de ITU inmediata, mayormente (16/18) productoras de BLEE. El hallazgo de esta bacteria multirresistente dentro del primer mes postrasplante podría deberse a las maniobras invasivas realizadas en el ámbito hospitalario. Por el contrario, la mayoría de las *E. coli*, fueron aisladas en episodios de ITU temprana y tardía de las cuales sólo una fue productora de BLEE, siendo la sensibilidad similar a las infecciones urinarias de pacientes no trasplantado de la comunidad.

Se encontraron asociaciones estadísticamente significativas para algunos factores de riesgo como sexo femenino, litiasis renal previa o utilización de catéter doble J. A diferencia de reportes previos (16), no encontramos diferencias significativas al relacionar ITU con el tiempo de isquemia, retraso en la función del injerto ni con las enfermedades de base como diabetes, poliquistosis renal o lupus.

Las *K. pneumoniae* fueron en su mayoría multirresistentes, ya que 88 % fueron resistentes a oximinocefalosporinas, 85 % a las fluoroquinolonas ensayadas (ciprofloxacina) y 100 % a trimetoprima-sulfametoxazol (TMS). La resistencia a gentamicina fue superior que a amikacina (60 vs 12 %), coincidiendo con los relevamientos nacionales (22). Con respecto a las asociaciones con inhibidores de β -lactamasas, solo piperacilina-tazobactam mantiene un discreto 57 % de sensibilidad. Un aislamiento resultó ser francamente resistente a ertapenem, pero varios mostraron sensibilidad disminuida, aun sin llegar al punto de corte actual, mostrando la potencial selección de microorga-

nismos resistentes de incrementarse la presión por su uso. Muy diferente es el panorama de las *E. coli* con un 5 % de resistencia a oximinocefalosporinas, un 32 % a ciprofloxacina, 73 % a TMS y 11 % a gentamicina.

Este trabajo pone de manifiesto las claras diferencias entre los microorganismos productores de ITU en pacientes trasplantados renales en función del tiempo de aparición del primer episodio de infección, en los que las infecciones inmediatas por bacterias productoras de BLEE puede deberse a la colonización con patógenos intrahospitalarios, sumado a la inmunosupresión de los pacientes, y a las maniobras urológicas que favorecen el desarrollo de la infección.

Marca, asimismo, áreas en las que pueden realizarse intervenciones, ya que el número y características de los microorganismos aislados son claros marcadores de infección nosocomial, que pueden ser vigilados como marcadores de mejoras de la calidad de los procedimientos efectuados.

Conclusiones

De acuerdo con los resultados obtenidos, se concluye que *K. pneumoniae* fue la bacteria más frecuentemente aislada, especialmente asociada a las ITU inmediatas. La multirresistencia encontrada en las *K. pneumoniae* pone en alarma la selección del tratamiento empírico inicial, particularmente en la ITUs inmediatas.

Agradecimientos

Al Dr Eduardo Farías por ayudarnos en el análisis estadístico. Al Dr Gabriel Gutkind por ayudarnos en la corrección del manuscrito. Al Laboratorio de Microbiología, a la División de Infectología y al Servicio de Nefrología del Instituto de Cardiología de Corrientes. Al Esp. Alejandro Aquino por la corrección del resumen en inglés.

Referencias

- Baltar J, Ortega F, Rebollo P, Gómez E, Lares A, Álvarez Grande J. Cambios en la calidad de vida relacionada con la salud durante el primer año del trasplante renal. Rev Med Nefrología. 2002;22(3):262-68.
- Rebollo P, Ortega F, Baltar JM, Badía X, Álvarez-Ude F, Díaz-Corte C, et al. Health-related quality of life of kidney transplanted patients: variables that influence it. Clin Transplant. 2000;14:199-207.
- Borroto Diaz G, Barceló Acosta M, Guerrero Diaz C, Ponce Pérez P. Infecciones en el trasplante renal. Rev Cubana Med. 2002;41(3):162-6.
- Rubin R. Infectious disease complications of renal transplantation. Kidney Int. 1993;44:221-36.
- Figueroa Sánchez G, Arreola J, Morales Buenrostro L. Factores de riesgo para infección de vías urinarias en el periodo postrasplante renal temprano. Rev Mex Traspl. 2012;1(1):22-8.
- Souza R, Olsburgh J. Urinary tract infections in the renal transplant patient. Nat Clin Pract Nephrol. 2008;4:252-64.
- Giral M, Pascuariello G, Karam G, Hourmant M, Cantarovich D, Dantal J, et al. Acute graft pyelonephritis and long-term kidney allograft outcome. Kidney Int. 2002;61:1880-6.
- Linares L, Cervera C, Cofán F, Ricart MJ, Esforzado N, Torregrosa V, et al. Epidemiology and outcomes of multiple antibiotic-resistance bacterial infection in

- renal transplantation. *Transplant Proc.* 2007;39(7):2222-4.
9. 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.
 10. Cervera C, Linares L, Perelló R, Marco F, Cofán F, Ricart MJ, et al. Cephalosporin resistant gram-negative bacilli infection (ESBL and AMPc) after kidney and kidney-pancreas transplant patients. En: 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. American Society for Microbiology; 2006 Sep, San Francisco (CA), EUA; 2006. p.350.
 11. Martins I, Moreira B, Riley L, Santoro-Lopes G. Outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infection among renal transplant recipients. *J Hosp Infect.* 2006; 64(3): 305-8.
 12. Green M. Introduction: Infections in solid organ transplantation. *American Journal of Transplantation.* 2013;13:3-8.
 13. Graff. *Análisis de Orina, Atlas a color.* Editorial Médica Panamericana. 1987; p. 64.
 14. Farmer JJ. Enterobacteriaceae: introduction and identification. In: Murray, Baron, Jorgensen, Pfaller and Tenover, editors. *Manual of Clinical Microbiology.* 8Th ed. 1: 637-640.
 15. Famiglietti A, Quinteros M, Vázquez M, Marín M, Nicola F, Radice M, et al. Consenso sobre las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos en Enterobacteriaceae. *Revista Argentina de Microbiología.* 2005;37:57-66.
 16. Cepeda P, Balderramo D, De Arteaga J, Douthat W, Massari P. Infección urinaria temprana en trasplante renal, factores de riesgo y efecto en la supervivencia del injerto. *Rev Méd Buenos Aires (Cordoba).* 2005;65:409-11.
 17. Medina J, Antelo V, Nin M, Arteta Z, González F, Bazet C, et al. Infecciones bacterianas en pacientes receptores de trasplante renal y reno-páncreático: alta incidencia de microorganismos multirresistentes. *Rev Méd Urug.* 2012;28(3):190-98.
 18. Requelme Lulichac S, Chavez Castillo M, Natividad Javes E, Ramirez Ponce R, Saucedo Amaya E, Villanueva Carlos J. Identificación y evaluación de la susceptibilidad antimicrobiana de bacterias causantes de infección en pacientes con órganos trasplantados. *Ciencia y Tecnología (Peru).* 2014;10(1):151-165.
 19. García Prado M, Cordero E, Cabello V, Pereira P, Torrubia F, Ruiz M y Cisneros J. Complicaciones infecciosas en 159 receptores de trasplante renal consecutivos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* 2009;27(1):22-27.
 20. Fiorante S, Lopez Medrano F, Lizasoain M, Lalueza A, Juan R, Andrés A, Otero J, Morales J y Aguado J. Systematic screening and treatment of asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients. *Kidney Int.* 2010;78:774-81.
 21. Dantas S, Kuboyama R, Mazzali M, Moretti M. Nosocomial infections in renal transplant patients: risk factors and treatment implications associated with urinary tract and surgical site infections. *Journal of Hospital Infection.* 2006; 63:117-23.
 22. Quinteros M, Radice M, Giovanaskis M, Familietti A, Nicola F, Kovensky J et al. Análisis de la sensibilidad de los antimicrobianos en los aislamientos de pacientes internados. Años 2006-2007. Sistema informático de resistencia (SIR) (SADE-BAC-AAM). 2008. Disponible en: http://www.aam.org.ar/vermas_publicaciones.asp?53.

Urinary Tract Infection by Multiresistant Enterobacteriaceae in a Renal Transplant Center

Summary *Urinary tract infections (UTI) are the most frequent complication in renal transplant patients. Our aims were to determine the most common pathogens, the association of different enterobacterias with the time of the onset of the infection, the impact of several risk factors and antibiotic susceptibility. Materials and Methods: The patients were monitored for a year after the renal transplant from November 2006 to February 2012. A retrospective analysis was done and the first positive urine culture with gram negative bacilli was included.*

*Results: From a total of 156 patients analyzed, 63 (40%) had at least one experience of UTI in which the responsible microorganisms were characterized. The most common pathogen was *Klebsiella pneumoniae* (25/63 episodes, 39%), followed by *Escherichia coli* (23/63, 37%). Almost half of the cases (31/63, 49%) occurred within 30 days (58% for *K. pneumoniae*), one third of them (18/63, 29%) between 31 and 180 days (39% for *E. coli*) and the remainings (14/63, 22%) in the next half year (64% of them caused by *E. coli*). Most of the *K. pneumoniae*, (22/25, 88%) were extended spectrum β lactamases producers. We can mention as predisposing risk factors: female gender, lithiasis and urinary stent presence.*

*Conclusion: This study confirms that UTIs are a frequent complication in renal transplantation. The association of multiresistant *K. pneumoniae* infections with immediate UTI can be considered as a marker of nosocomial infection, and points out intervention as a possibility to modify this impact.*

Key words: *Organ transplant; post transplant infection; risk factor; antibiotic susceptibility.*