



Universidad Nacional Autónoma de México



Facultad de Medicina

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D “DR. EDUARDO LICEAGA”

**Impacto de los procesos infecciosos asociados al régimen
inmunosupresor sobre la supervivencia de los pacientes sometidos a
trasplante renal de donador vivo relacionado**

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA
EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

LUCERO SALGADO AMBROSIO

ASESOR:

DR. CHRISTIAN OMAR RAMOS PEÑAFIEL

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:

DR. ANTONIO GONZÁLEZ CHÁVEZ

México, D. F. a 29 de julio de 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CONTENIDO	
AGRADECIMIENTOS	IV
ABREVIATURAS	V
RESUMEN	VI
<u>INTRODUCCIÓN</u>	<u>1</u>
MARCO DE REFERENCIA Y ANTECEDENTES	1
JUSTIFICACIÓN	9
OBJETIVOS	9
OBJETIVO GENERAL	9
HIPÓTESIS	10
<u>MATERIAL Y MÉTODOS</u>	<u>11</u>
POBLACIÓN EN ESTUDIO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA	11
CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN	11
VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN	12
RECOLECCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	12
IMPLICACIONES ÉTICAS DEL ESTUDIO	13
<u>RESULTADOS</u>	<u>14</u>
<u>DISCUSIÓN</u>	<u>25</u>
<u>CONCLUSIONES</u>	<u>27</u>
<u>REFERENCIAS</u>	<u>28</u>
<u>ANEXOS</u>	<u>30</u>

LISTA DE TABLAS

<i>Tabla 1. Co-morbilidades de los pacientes sometidos a trasplante renal.....</i>	<i>17</i>
<i>Tabla 2. Presencia o ausencia de co-morbilidades.....</i>	<i>19</i>
<i>Tabla 3. Presencia de infección es en los pacientes trasplantados de riñón.....</i>	<i>19</i>
<i>Tabla 4. Pruebas de Chi-cuadrada.....</i>	<i>20</i>
<i>Tabla 5. Relación co-morbilidades y los procesos infecciosos en los pacientes trasplantados de riñón.....</i>	<i>20</i>
<i>Tabla 6. Pruebas de Chi-cuadrada.....</i>	<i>20</i>
<i>Tabla 7. Tipo de donador y presencia de infección.....</i>	<i>21</i>
<i>Tabla 8. Pruebas de Chi-cuadrada. Tipo de donador y presencia de infección.....</i>	<i>21</i>
<i>Tabla 9. Género y presencia de procesos infecciosos.....</i>	<i>21</i>
<i>Tabla 10. Pruebas de Chi-cuadrada, Género y presencia de procesos infecciosos.....</i>	<i>21</i>
<i>Tabla 11. Infección y pérdida del injerto.....</i>	<i>22</i>
<i>Tabla 12. Pruebas de Chi-cuadrada. Infección y pérdida del injerto.....</i>	<i>22</i>
<i>Tabla 13. Variables en la ecuación.....</i>	<i>23</i>
<i>Tabla 14. Métodos utilizados en la confirmación diagnóstica.....</i>	<i>24</i>
<i>Tabla 15. Etiología de las infecciones en pacientes sometidos a trasplante renal.....</i>	<i>24</i>

AGRADECIMIENTOS

*“Señor, haz que sea moderado en todo,
pero insaciable en mi amor por la ciencia.
Aparta de mí la idea de que lo puedo todo.*

*Dame la fuerza, la voluntad y la ocasión
para ampliar cada vez más mis conocimientos.*

*Que pueda hoy descubrir en mí saber
cosas que ayer no sospechaba,
porque el arte es grande,
pero el espíritu del hombre
puede avanzar siempre más adelante”*

Oración de Maimónides

A mis padres, Martha y Eloy por sus enseñanzas, sabiduría y paciencia.

Al Dr. Christian Ramos Peñafiel, por su asesoría y coordinación
para la adecuada realización de éste trabajo.

A mis hermanos Dani y Carlos por su apoyo
incondicional

*“Hay una fuerza motriz más poderosa que el vapor, la electricidad y la energía atómica:
la voluntad”.*

Albert Einstein

ABREVIATURAS

CMV: citomegalovirus

IRC: insuficiencia renal crónica

HAS: hipertensión arterial sistémica

IVU: infección de vías urinarias

IT: infección tardía

TOS: trasplante de órgano sólido

VEB: virus de Epstein-Barr

VHS: virus herpes simple

VIH: virus de inmunodeficiencia humana

RESUMEN

Planteamiento del problema

Las infecciones son la principal causa de morbilidad y mortalidad en el período postrasplante, más del 80 por ciento de los receptores sufren al menos un episodio de infección en el primer año. **Justificación.** Con la finalidad de evitar el rechazo de órgano trasplantado se han implementado diversas estrategias siendo las principales el uso de inmunosupresores y la inmunoterapia. Es necesario poder determinar los principales procesos infecciosos asociados a esta estrategia con la finalidad de poder mejorar el estándar terapéutico y profiláctico. **Objetivos.** Establecer la relación existente entre diversos factores de riesgo y la aparición de infecciones asociadas al tratamiento inmunosupresor. Establecer el impacto de la presencia de procesos infecciosos de repetición sobre la supervivencia de los pacientes sometidos a trasplante renal de donador vivo relacionado. **Hipótesis.** Si los pacientes los cuales son sometidos a un trasplante renal de donador vivo relacionado reciben tratamiento inmunosupresor de forma continua entonces desarrollaran múltiples procesos infecciosos los cuales impactaran con la supervivencia global de los pacientes. **Metodología.** Estudio de cohorte seguimiento a 10 años realizada en el departamento de trasplantes del Hospital General de México. Se analizaron 53 pacientes y se realizó un análisis de función de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meyer, tomando como desenlace el estatus del paciente (vivo o muerto), estadística descriptiva para la estimación de frecuencias, porcentaje y se realizó un análisis de regresión de Cox para estimar la relación entre las variables independientes y su relación con la supervivencia. **Resultados.** De los 53 pacientes el 34% (n= 18) correspondieron al género femenino y un 66% al masculino con una media de edad de 34 y 28.2 años respectivamente. 73.6 % de los casos (n=39) la enfermedad renal se consideró como de etiología desconocida, 66% de los casos (n=35) mostraron alguna co-morbilidad asociada, de éstas la más frecuente fue HAS. 52.8 % (n=28) presentaron diversos procesos infecciosos, siendo la IVU la más frecuente. **Conclusiones:** en los pacientes sometidos a trasplante renal de donador vivo relacionado del Hospital General de México “Eduardo Liceaga” quienes reciben tratamiento inmunosupresor de forma continua desarrollaran múltiples procesos infecciosos, sin embargo éstos no impactaron en la supervivencia a cinco y diez años.

INTRODUCCIÓN

ANTECEDENTES.

El trasplante de riñón es reconocido como el mayor avance de la medicina moderna a la hora de proporcionar años de supervivencia con una elevada calidad de vida a pacientes con falla renal irreversible (insuficiencia renal crónica [IRC] terminal) en todo el mundo. (1).

Los países que han realizado un mayor número de trasplantes son EE. UU., China, Brasil e India, mientras que el mayor acceso de la población a este tratamiento se registra en Austria, EE. UU., Croacia, Noruega, Portugal y España.(1) No obstante, aún se observan en todo el mundo grandes limitaciones en el acceso a esta técnica.

EVOLUCION DEL TRASPLANTE RENAL

El primer trasplante de órganos exitoso fue el de riñón, realizado entre gemelos idénticos en la ciudad de Boston (EE. UU.) el 23 de diciembre de 1954, éste hito anunció el inicio de una nueva era para los pacientes con IRC (2).

En los años en que se desarrolló la técnica del trasplante renal, entre 1965 y 1980, la supervivencia de los pacientes mejoró progresivamente hasta alcanzar el 90%, y la del injerto aumentó desde menos del 50% a un año a, por lo menos, el 60% después del primer trasplante con donante fallecido, basado en la inmunosupresión con azatioprina y prednisona. La introducción de la ciclosporina a mediados de los años ochenta constituyó un avance mayor, mejorando la tasa de supervivencia del paciente al año a más del 90%, y del injerto a más del 80% (3).

En los últimos años se ha logrado una mayor comprensión sobre los beneficios de combinar drogas inmunosupresoras y la importancia de contar con una mayor compatibilidad entre donante y receptor, así como la preservación de órganos y la quimioprofilaxis de infecciones oportunistas.

Así, receptores no sensibilizados de un primer trasplante de riñón de donante fallecido o vivo tienen ahora una expectativa de supervivencia al año de al menos un 95% (paciente) y un 90% (injerto) (2).

Las minorías étnicas y las poblaciones en desventaja continúan sufriendo peor evolución; los aborígenes canadienses, por ejemplo, tienen menor supervivencia a 10 años tanto del paciente (50 vs. 75%) como del injerto (26 vs. 47%), comparados con pacientes de raza blanca (6). En EE. UU., los receptores de riñón de ascendencia africana tienen menor supervivencia del injerto, comparados con la población de origen asiático, hispano o caucásico (7). En Nueva Zelanda, los receptores de donante fallecido maoríes y de las islas del Pacífico tienen una supervivencia del injerto a 8 años del 50%, comparados con los 14 años de los receptores no indígenas, en parte debido a diferencias en la mortalidad (8). En contraste, y a pesar de los pobres recursos disponibles, Rizvi et al. Logran tasas de supervivencia del injerto a uno y cinco años del 92 y el 85%, respectivamente, entre los 2.249 trasplantes realizados con donante vivo (9), mientras que en México se obtuvo un 90 y un 80% de supervivencia al año para trasplantes de donante vivo y fallecido, sobre 1.356 trasplantes realizados en un solo centro (10).

Pero si bien es posible lograr estos excelentes resultados a largo plazo, lo cierto es que la mayoría de los pacientes que viven en entornos con pobres recursos no pueden afrontar el

alto costo de los inmunosupresores y de las drogas antivirales necesarias para reducir el riesgo de pérdida del injerto y de muerte (11).

EL TRASPLANTE RENAL EN EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA TERMINAL

El número de pacientes con IRC terminal en todo el mundo crece rápidamente como consecuencia de las mejores posibilidades de diagnóstico, a lo que se suma la epidemia global de diabetes tipo 2 y otras causas de enfermedad renal crónica.

Los costos de la diálisis son altos, incluso para los países ricos, pero resultan prohibitivos para muchas economías emergentes. La mayoría de los pacientes que ingresan en diálisis por IRC terminal en países con ingresos económicos bajos mueren o suspenden el tratamiento dentro de los 3 primeros meses desde su inicio debido a restricciones económicas (12).

El costo de la diálisis de mantenimiento varía considerablemente según los países y el sistema de salud.

El trasplante preventivo preingreso a diálisis es una opción atractiva tanto para los pacientes como para los pagadores, ya que reduce los costos y mejora la supervivencia del injerto (13).

Se asocia a una reducción del 25% en el fallo del injerto y del 16% en la mortalidad, en comparación con los receptores que se trasplantan después de ingresar en diálisis (14).

El trasplante renal apropiadamente indicado es, por lo tanto, el tratamiento de elección para los pacientes con IRC terminal debido a sus menores costos y a que ofrece una mejor evolución de la enfermedad (1).

En México, la tasa de trasplante de los pacientes sin seguridad social es de 7 pmp, mientras que en los pacientes con cobertura de salud esta cifra es de 72 pmp (15).

Múltiples factores inmunológicos y no inmunológicos contribuyen a las desigualdades sociales, culturales y económicas observadas en la evolución de la realización de trasplantes, incluyendo factores biológicos, inmunológicos, genéticos, metabólicos y farmacológicos, así como comorbilidades asociadas, el tiempo en diálisis previo, las características del donante y del órgano a trasplantar, la situación socioeconómica del paciente, la adherencia a la medicación, el acceso al cuidado y las políticas públicas de salud (16).

INFECCIONES EN EL TRASPLANTE DE ÓRGANOS SÓLIDOS

Desde la introducción de los trasplantes de órganos sólidos (TOS) como la mejor alternativa terapéutica para la falla terminal de algún órgano, el rechazo y las infecciones han sido los problemas fundamentales que afectan la sobrevida del paciente y del órgano trasplantado.(17)

En general, la supervivencia después del trasplante de órganos sólidos (TOS) ha aumentado significativamente durante los últimos años debido al desarrollo de mejores técnicas quirúrgicas y la introducción de mejores estrategias de inmunosupresión y profilaxis. A pesar de estos avances, la infección sigue siendo una causa importante de muerte entre los receptores de TOS (18).

C. Cervera et al. Ha encontrado a las infecciones como la primera causa de muerte después de las causas cardiovasculares entre pacientes postrasplantados. (19)

Clásicamente se ha asumido que el riesgo de complicaciones infecciosas es máximo durante los primeros meses después del trasplante y que éste disminuye gradualmente, sin embargo, la terapia inmunosupresora es crónica en pacientes que tienen función de aloinjerto satisfactoria (18,20).

San Juan et al (21) recientemente han propuesto la existencia de pequeñas diferencias en la etiología de la infección que se produce en etapa temprana (primeros 6 meses después del trasplante) o tardía en la cohorte prospectiva proporcionada por la red española de infección en trasplante (RESITRA). Basado en estos resultados, los autores concluyen que un subgrupo de receptores de alto riesgo podría beneficiarse de estrategias profilácticas prolongadas durante los seis meses posteriores al TOS (21).

Infección tardía (IT), definida como aquellos que ocurren después de los primeros 6 meses del trasplante. (19)

En una cohorte de 942 receptores de TOS Cervera et al demuestran una incidencia acumulada global para IT de 15,6% después de una mediana de seguimiento de 789.5 días, con una tasa de incidencia de 0,43 episodios por 1000 días de trasplante. La aparición de IT ejerce un impacto perjudicial en todas las causas de mortalidad en los receptores de TOS. (19).

Rubin (22) generó un paradigma ampliamente aceptado en cuanto a la distribución temporal del riesgo de infección después del TOS, en el que el segundo período (2º al 6º mes) representa el momento de mayor incidencia de infecciones oportunistas. Dos estudios recientes basados en la cohorte RESITRA han evaluado específicamente las características epidemiológicas y factores de riesgo de IT en los receptores de TOS (23, 21). Aunque la incidencia de infección por CMV (citomegalovirus) en el segundo período

fue menor que en el primero, la incidencia de otras infecciones oportunistas aparte de CMV (incluyendo tuberculosis e infección micótica invasiva) fue similar en ambos períodos (0,7% y 0,8%, respectivamente) (23).

El mismo grupo reportó una tasa de incidencia global para infecciones en el segundo período de 0,4 episodios por 1000 días-trasplante, significativamente menor que durante los primeros 6 meses después de TOS (3.5 episodios por 1000 días-trasplante), con una media de seguimiento de casi 800 días. Notablemente, sólo hubo diferencias menores en la etiología de las diferentes complicaciones infecciosas o en la mortalidad relacionada con infecciones entre ambos períodos (21). Los autores concluyeron que ciertas variables (es decir, rechazo agudo o disfunción crónica del injerto) podrían identificar un subgrupo de pacientes con alto riesgo de IT después de TOS que se beneficiaría de las estrategias profilácticas prolongadas (21). Sin embargo, la mayoría de la IT en ésta cohorte fueron causadas por bacterias que fueron difíciles de prevenir con profilaxis extendida. Sólo algunos pacientes con alto riesgo de enfermedad por CMV tardía podrían beneficiarse de extender la profilaxis recomendada.

En la cohorte RESITRA (21) ya han sido documentados como factores de riesgo para la aparición de disfunción crónica del injerto (conduce al retorno a la diálisis en trasplantados renales) la infección bacteriana previa o enfermedad por CMV en el periodo temprano.

El género femenino es un factor de riesgo independiente para la infección bacteriana debido a una mayor incidencia de infección de vías urinarias en comparación con los receptores de género masculino. (19, 24).

El estado serológico anti-VHC pre-trasplante también predijo el desarrollo de infección bacteriana tardía. Un estudio de casos y controles describe que la infección por el VHC actúa como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de tuberculosis después de un trasplante de riñón (25). Se ha sugerido que el VHC puede ejercer un papel directo que influye en la respuesta inmune celular de los receptores de TOS, favoreciendo un aumento en la tasa de infecciones oportunistas.

En una serie que comprendió a 46.471 trasplantados renales, el estado serológico positivo anti-VHC estuvo fuertemente asociado con una mayor incidencia de infecciones durante el primer año de seguimiento (24).

Neuberger (26) informó de que la infección fue la tercera causa más común de mortalidad (más allá de 5 años del trasplante) en 617 adultos trasplantados de hígado.

Epidemiología y riesgo de infección

El riesgo de infección en los pacientes con TOS está directamente relacionado al estado de inmunosupresión, a las alteraciones anatómicas y a las exposiciones epidemiológicas. Los factores que determinan el estado de inmunosupresión son las enfermedades de base; las infecciones latentes pretrasplante; medicamentos antes y después del trasplante; las infecciones con virus inmunomoduladores como citomegalovirus (CMV), virus de Epstein-Barr (VEB) y de la inmunodeficiencia humana (VIH); los cambios metabólicos postoperatorios y principalmente el tipo y duración de la terapia inmunosupresora.(17) 1-4

La exposición epidemiológica es importante para enfermedades como tuberculosis, micosis endémicas como coccidioidomicosis, algunos virus y parásitos como Strongiloides sp. y la exposición nosocomial a agentes como Aspergillus sp. o Legionella

sp.4 Un evento raro, pero potencialmente devastador, es el trasplante de un órgano contaminado.

Existen reportes de transmisión de infección por *M. tuberculosis*, *H. capsulatum* y *P. aeruginosa*, así como de transmisión del virus B de hepatitis (VHB), VIH, CMV, virus del herpes simple (VHS) y VEB, entre otros.⁵

ESTRATEGIAS DE INMUNOSUPRESION

El factor que más contribuye al riesgo de infecciones en pacientes sometidos a TOS es el tipo de inmunosupresión utilizada. A pesar de la diversidad de fármacos inmunosupresores que ahora existen, aún no se ha encontrado un balance entre una terapia que prevenga el rechazo y que a su vez preserve la capacidad del sistema inmune para combatir o prevenir los diversos procesos infecciosos.

Planteamiento del problema

Las infecciones son la principal causa de morbilidad y mortalidad en el período postrasplante, más del 80 por ciento de los receptores sufren al menos un episodio de infección en el primer año.

En México se tienen pocos estudios que documenten los factores asociados al aumento en la prevalencia de infecciones en pacientes trasplantados de riñón, principalmente en población con características especiales como la población con la que cuenta el Hospital General de México “Eduardo Liceaga”.

Justificación

El trasplante renal está establecido como uno de los principales elementos terapéuticos en pacientes con enfermedad renal crónica terminal. Con la finalidad de evitar el rechazo de órgano trasplantado se han implementado diversas estrategias siendo las principales el uso de inmunosupresores y la inmunoterapia. Es necesario poder determinar los principales procesos infecciosos asociados a esta estrategia con la finalidad de poder mejorar el estándar terapéutico y profiláctico.

Objetivos

Objetivo General

- Establecer la relación existente entre diversos factores de riesgo y la aparición de infecciones asociadas al tratamiento inmunosupresor
- Establecer el impacto de la presencia de procesos infecciosos de repetición sobre la supervivencia de los pacientes sometidos a trasplante renal de donador relacionado.

Hipótesis

Si los pacientes los cuales son sometidos a un trasplante renal de donador vivo relacionado reciben tratamiento inmunosupresor de forma continua entonces desarrollaran múltiples procesos infecciosos los cuales impactaran con la supervivencia global de los pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Estudio cohorte de seguimiento a 10 años realizada en el departamento de trasplantes de órganos sólidos del Hospital General de México.

Población en estudio y tamaño de la muestra

Población. Pacientes mayores de 18 años sometidos a trasplante de riñón.

Tamaño de la muestra. Se realizó un muestreo por conveniencia

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Criterios de inclusión
<ul style="list-style-type: none">• Pacientes mayores de 18 años sometidos a trasplante de riñón.
<ul style="list-style-type: none">• Ambos sexos
<ul style="list-style-type: none">• Pacientes bajo régimen de inmunosupresión oral

Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con uso de inmunosupresores intravenosos
<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes sometidos a trasplante de riñón obtenido de donador cadavérico
<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes trasplantados fuera de la institución

Criterios de eliminación
<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes que no cuentan con expediente clínico completo

Variables y escalas de medición

Variable dependiente: estatus actual del paciente, vivo o muerto	Variable cualitativa, dicotómica.
	Se define evento como la presencia de muerte del paciente.
Variable dependiente: Infección.	Variable cualitativa dicotómica.
	Se define si hay la presencia confirmada de un proceso infeccioso asociada al estado de inmunosupresión.
Variable Independiente: edad	Variable cuantitativa continua
	Se define en años.

Variable independiente: comorbilidades	Variable cualitativa dicotómica
	Se define si hay presencia o ausencia de comorbilidades
Variable independiente: Tipo de donador	Variable cualitativa dicotómica
	Se define como donador vivo relacionado DVR (familiar), donador vivo no relacionado DVNR (donado por una persona que no es su familiar)
Variable independiente: Identificación de la causa de la insuficiencia renal	Variable cualitativa nominal
	Se define como si se conoce o no la causa de la insuficiencia renal crónica.

Recolección de datos y análisis de los resultados

Se realizó la revisión en base de los datos de los expedientes clínicos del servicio de Trasplantes Unidad 304

Análisis estadístico

Se utilizó el software estadístico SPSS versión 20. De forma inicial se realizó estadística descriptiva para identificar las diferencias demográficas entre los casos. De forma secundaria se realizó una prueba de hipótesis mediante la prueba chi-cuadrado tanto para la aparición de infección asociada como para la pérdida del injerto, se consideró estadísticamente significativo a un valor < 0.05 , 95% IC.

Se realizó un análisis de función de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meyer, tomando como desenlace el estatus del paciente (vivo o muerto), así como estadística descriptiva para la estimación de frecuencias y porcentajes.

Se realizó un análisis de regresión de Cox para estimar la relación entre las variables independientes y su relación con la supervivencia.

Recursos:

Recursos humanos. 3 Investigadores. El investigador responsable y el investigador coordinador serán encargados del diseño del proyecto y de la base de datos, el análisis estadístico, la escritura del artículo y el envío a publicación.

Recursos materiales. Formatos de captura de la información. Computadora personal. Programa Microsoft® Office Word 2007, Microsoft® Office Excel 2007. En análisis estadístico se realizó con el Software estadístico SPSS ® versión 20

Recursos económicos. Aportados por los investigadores.

Implicaciones Éticas del Estudio

De acuerdo a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su título segundo De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, capítulo I, artículo 17, el estudio se engloba dentro de la categoría I Investigación sin riesgo para el sujeto de investigación.

De acuerdo al artículo 23 de la misma Ley, dado que no existe riesgo alguno para el paciente, el estudio puede realizarse sin necesidad de consentimiento informado o, si acaso, consentimiento informado verbal.

RESULTADOS

Datos generales

Se estudiaron un total de 53 pacientes de los cuales el 34% (n= 18) correspondieron al género femenino y un 66% al masculino (n=35). La media de edad fue de 30.1 años con una mediana de edad de 27 (rango de 16 -63 años). La media de edad para los pacientes de género masculino fue de 34 años (rango de 18-63) en comparación con el género femenino la cual fue de 28.2 años (rango de 16 – 59). Al analizar las medias de edad mediante el estadístico T-student no se encontró una diferencia significativa entre los dos grupos (p= 0.094, 95% IC).

Etiología

En cuanto a la etiología el 73.6 % de los casos (n=39) la enfermedad renal se consideró como de origen desconocida, en el 26.4% (n= 14) si se consideró una posible etiología. De las causas las principales fueron glomeruloesclerosis focal y segmentaria (3.8%), Glomerulonefritis postestreptococcica (3.8%), nefropatía diabética (1.9%), hipoplasia renal (3.8%). Solo se reportaron 2 casos asociados a enfermedad hipertensiva del embarazo (un caso de preeclampsia y un caso de eclampsia).

Co-morbilidades.

El 66% de los casos (n=35) mostraron alguna co-morbilidad asociada, de estas la principal fue hipertensión arterial sistémica (56.6%) seguidas de dislipidemia (1.9%), Anemia (1.9%), hiperuricemia (1.9%) e hiperglucemia (1.9%).

Tipo de donador.

En la mayoría de los casos (98.1%) se realizó un trasplante de un donador vivo relacionado, solo un caso fue realizado por un donador no relacionado.

Infecciones asociadas al tratamiento.

De los 53 pacientes atendidos, un 47.2% (n=25) no desarrolló algún tipo de proceso infeccioso durante la evolución de su tratamiento. 52.8 % (n=28) presentaron diversos procesos infecciosos. En este grupo de pacientes se reportaron 62 procesos, siendo el principal sitio de infección la infección de vías urinarias (58.9%) seguido de los gérmenes aislados de sangre periférica. Solo se reportó un caso de infección de punta de catéter y una infección de herida quirúrgica (2.6%). En la Tabla 15 se describen las frecuencias de las principales bacterias aisladas de los diferentes cultivos

Principales factores asociados con la supervivencia.

Se realizó un seguimiento medio de los pacientes de 12.5 años, reportándose una supervivencia tanto a los 5 y 10 años del 99% de los casos (Figura 1).

En cuanto que se asociaron con el riesgo de infección, se demostró que ni el tipo de donador ($p=0.528$, 95% IC) el género ($p=0.503$, 95% IC), la pérdida del injerto ($p=0.274$, 95% IC), impactaron con la aparición de procesos infecciosos secundarios. En cuanto a la función de supervivencia acorde a la presencia o no de proceso infeccioso, no existió una diferencia significativa en comparación con aquellos que no presentaron alguna infección durante su estancia. Se realizó el cálculo de los diferentes odds ratio, siendo los

principales el conocimiento de la etiología (odds ratio 8.6250, 1.6945 – 43.9016 , 95% IC) seguido de la pérdida del injerto (odds ratio 4.8113 , rango 0.2201-103.1814, 95% IC), tanto el tipo de donador (odds ratio 0.3595, 0.0140 – 9.2313, 95% IC) como el género (odds ratio 0.8971, 0.2704 – 2.6534, 95% IC) no fueron significativas para la presencia de procesos infecciosos agregados. Finalmente la función de supervivencia no se modificó frente a la presencia de procesos infecciosos. Al realizar el análisis de regresión de Cox, ninguna variable mostró impactar sobre la mortalidad.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado	
Válidos	18	34.0	34.0	34.0	
	Cardiopatía isquémica	1	1.9	1.9	35.8
	Dislipidemia	1	1.9	1.9	37.7
	HAS	30	56.6	56.6	94.3
	HAS, anemia	1	1.9	1.9	96.2
	HAS/ DM2	1	1.9	1.9	98.1
	Hiperuricemia	1	1.9	1.9	100.0
	Total	53	100.0	100.0	

Tabla 1. Co-morbilidades de los pacientes sometidos a trasplante renal

COMORBILITY

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
without	18	34.0	34.0	34.0
Válidos with	35	66.0	66.0	100.0
Total	53	100.0	100.0	

Tabla 2. Presencia o ausencia de co-morbilidades

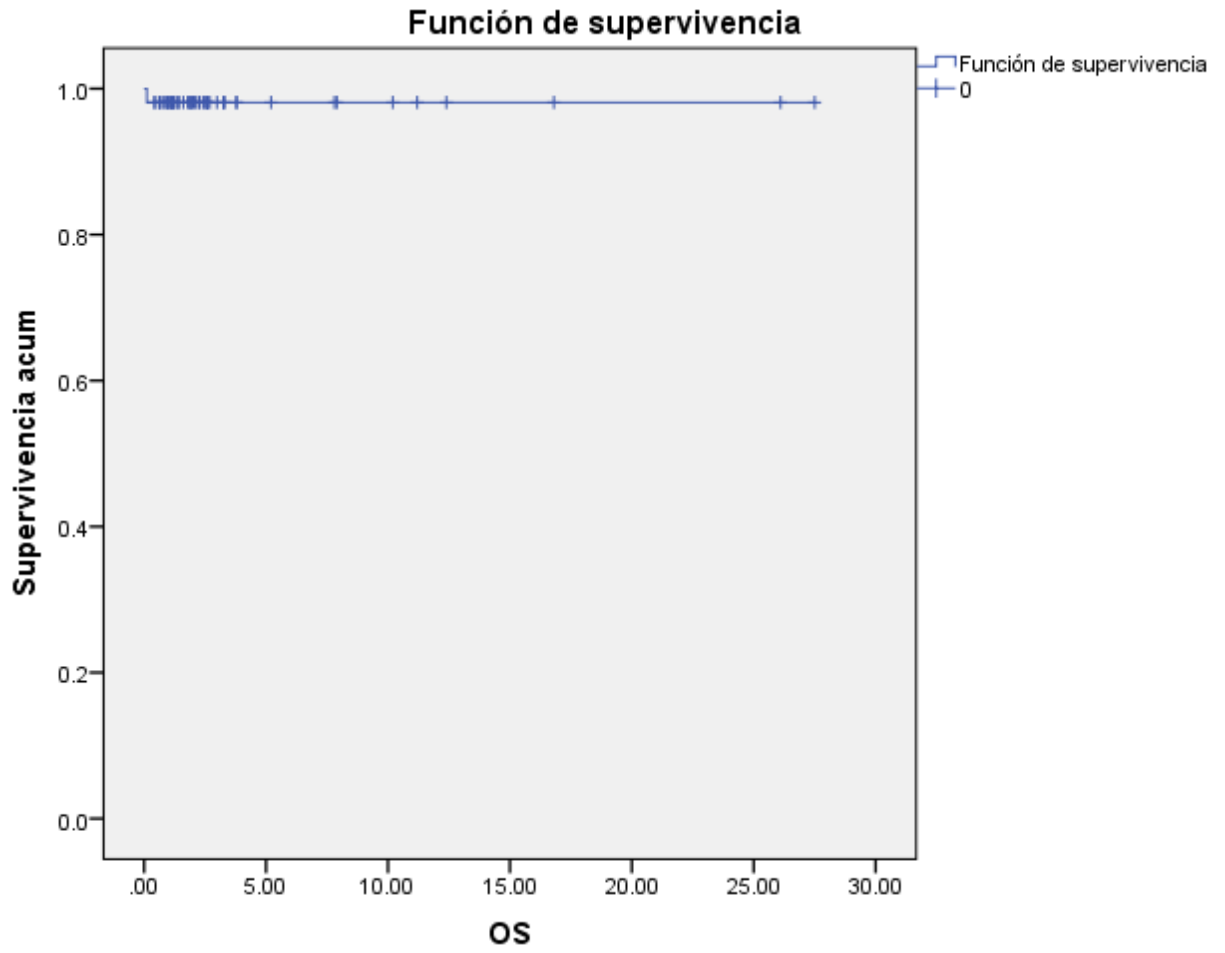


Fig.1 Curva de Kaplan Meir, función de supervivencia

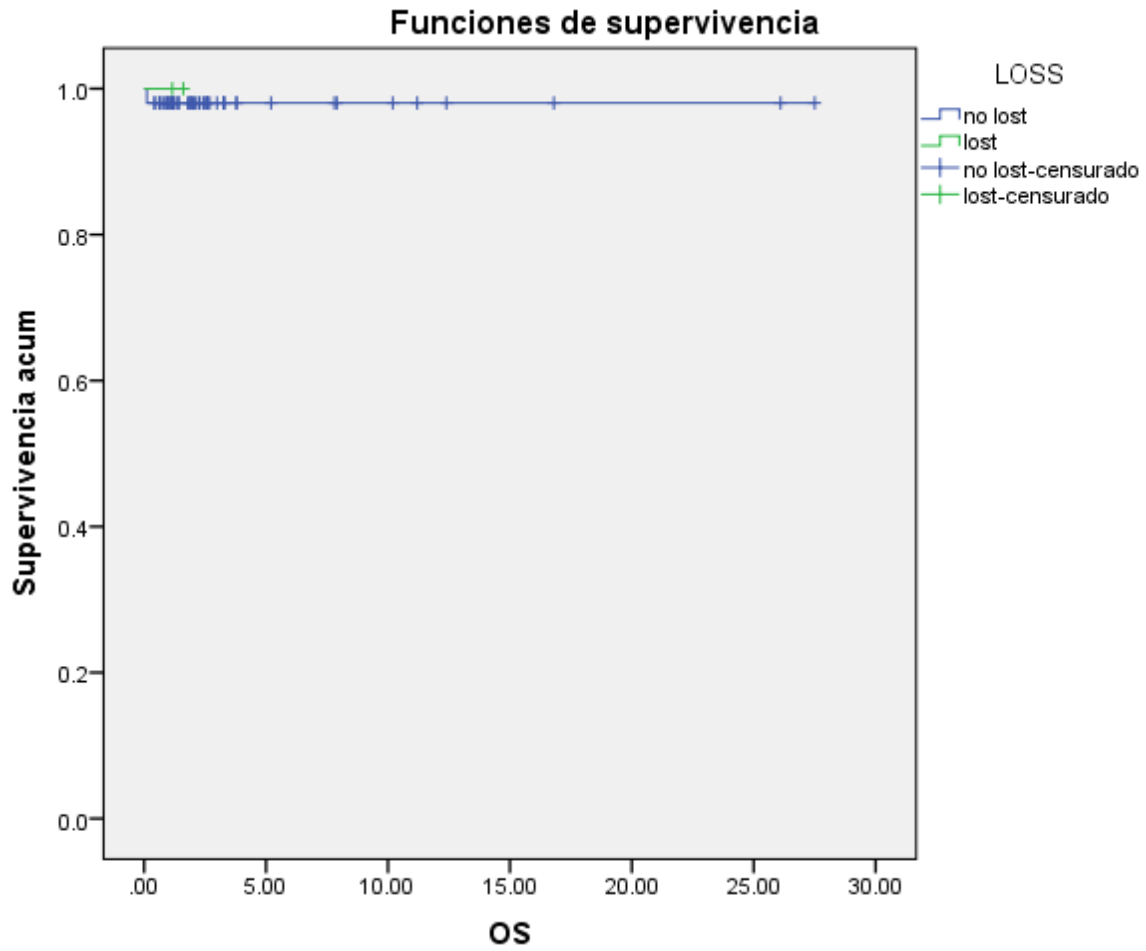


Fig. 2 Curva de Kaplan Meir, función de supervivencia en relación a la pérdida del injerto .

Tabla de contingencia

Recuento		INFECTION		Total
		no infection	infection	
DONOR	NONRELATED	0	1	1
	RELATED	25	27	52
Total		25	28	53

Tabla 3. Presencia de infección es en los pacientes trasplantados de riñón

Pruebas de chi-cuadrada

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.910 ^a	1	.340	1.000	.528
Corrección por continuidad ^b	.000	1	1.000		
Razón de verosimilitudes	1.293	1	.255		
Estadístico exacto de Fisher					
Asociación lineal por lineal	.893	1	.345		
N de casos válidos	53				

a. 2 casillas (50.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es .47.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Tabla 4. Pruebas de Chi-cuadrada

Tabla de contingencia

Recuento		INFECTION		Total
		no infection	infection	
COMORBILITY	without	9	9	18
	with	16	19	35
Total		25	28	53

Tabla 5. Relación de las co-morbilidades y los procesos infecciosos en los pacientes trasplantados de riñón

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.088 ^a	1	.767	.780	.497
Corrección por continuidad ^b	.000	1	.996		
Razón de verosimilitudes	.088	1	.767		
Estadístico exacto de Fisher					
Asociación lineal por lineal	.086	1	.769		
N de casos válidos	53				

a. 0 casillas (0.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 8.49.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Tabla 6. Pruebas de Chi-cuadrada

Tabla de contingencia

Recuento

		INFECTION		Total
		no infection	infection	
DONOR	NONRELATED	0	1	1
	RELATED	25	27	52
Total		25	28	53

Tabla 7. Tipo de donador y presencia de infección

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.910 ^a	1	.340	1.000	.528
Corrección por continuidad ^b	.000	1	1.000		
Razón de verosimilitudes	1.293	1	.255		
Estadístico exacto de Fisher					
Asociación lineal por lineal	.893	1	.345		
N de casos válidos	53				

a. 2 casillas (50.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es .47.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Tabla 8. Pruebas de Chi-cuadrada. Tipo de donador y presencia de infección

Tabla de contingencia

Recuento

		INFECTION		Total
		no infection	infection	
GENDER	FEMALE	8	10	18
	MALE	17	18	35
Total		25	28	53

Tabla 9. Género y presencia de procesos infecciosos

Pruebas de chi-cuadrada

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.081 ^a	1	.776	1.000	.503
Corrección por continuidad ^b	.000	1	1.000		
Razón de verosimilitudes	.081	1	.775		
Estadístico exacto de Fisher					
Asociación lineal por lineal	.080	1	.778		
N de casos válidos	53				

a. 0 casillas (0.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 8.49.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Tabla 10. Pruebas de Chi-cuadrada, Género y presencia de procesos infecciosos

Tabla de contingencia

Recuento		INFECTION		Total
		no infection	infection	
LOSS	no lost	25	26	51
	lost	0	2	2
Total		25	28	53

Tabla 11. Infección y pérdida del injerto

Pruebas de chi-cuadrada

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1.856 ^a	1	.173	.492	.274
Corrección por continuidad ^b	.410	1	.522		
Razón de verosimilitudes	2.622	1	.105		
Estadístico exacto de Fisher					
Asociación lineal por lineal	1.821	1	.177		
N de casos válidos	53				

a. 2 casillas (50.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es .94.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Tabla 12. Pruebas de Chi-cuadrada. Infección y pérdida del injerto

Variables en la ecuación						
	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
DONOR	7.714	107.743	.005	1	.943	2239.382
LOSS	-4.131	17.988	.053	1	.818	.016
COMORBILITY	2.716	8.592	.100	1	.752	15.118
ETIOLOGY	6.504	13.304	.239	1	.625	667.817
GENDER	3.805	8.589	.196	1	.658	44.919

Tabla 13. Variables en la ecuación

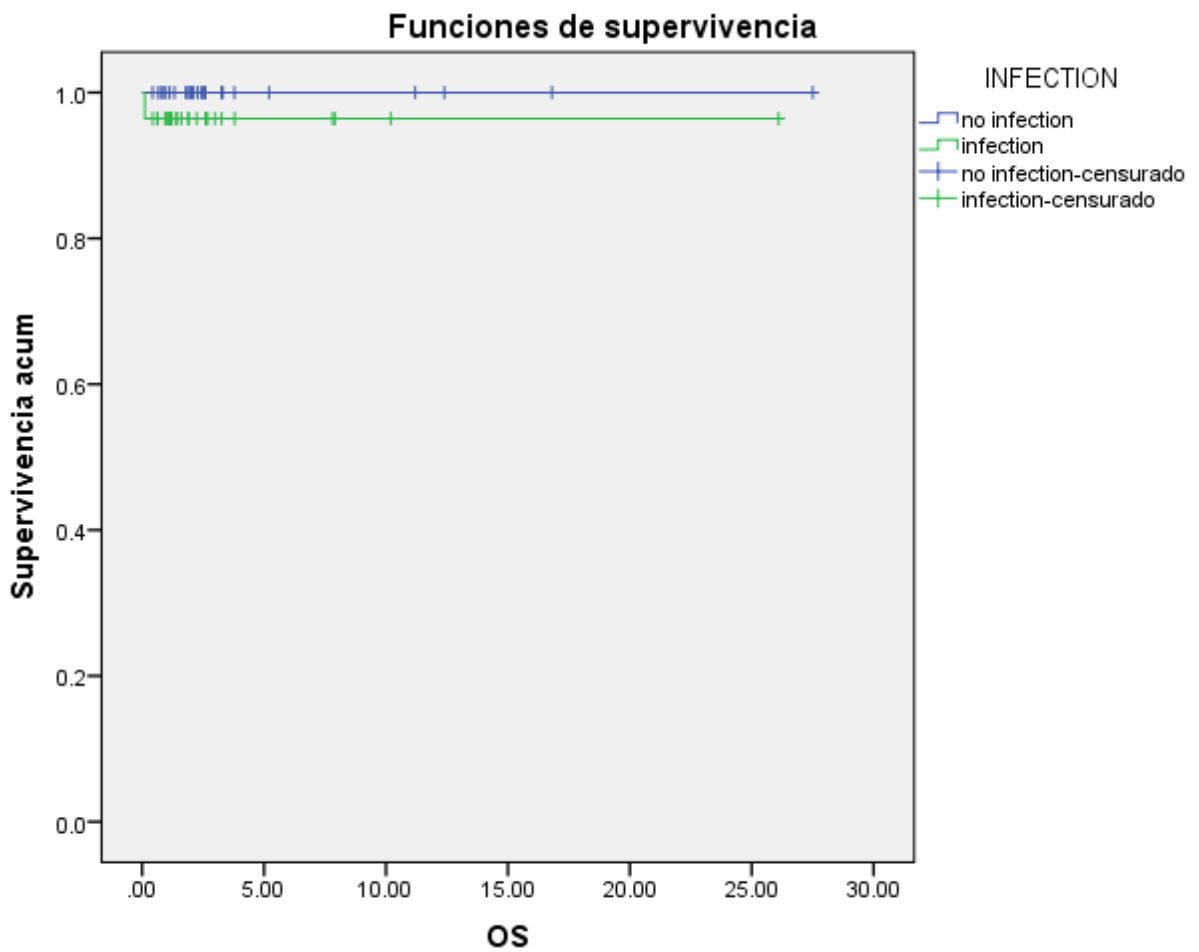


Fig. 3. Curva de Kaplan Meir, función de supervivencia en relación a los procesos infecciosos.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Coprológico	1	2.6	2.6	2.6
Cultivo de secreción	1	2.6	2.6	5.1
Ex.vaginal	1	2.6	2.6	7.7
exudado faríngeo	1	2.6	2.6	10.3
exudado nasal	1	2.6	2.6	12.8
exudado uretral	1	2.6	2.6	15.4
Válidos Hemocultivo	7	17.9	17.9	33.3
Líquido corporal	1	2.6	2.6	35.9
Punta de catéter	1	2.6	2.6	38.5
secreción de herida	1	2.6	2.6	41.0
Urocultivo	21	53.8	53.8	94.9
urocultivos	2	5.1	5.1	100.0
Total	39	100.0	100.0	

Tabla 14. Métodos utilizados en la confirmación diagnóstica

Germen

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
AUREUS	2	5.1	5.1	5.1
ECOLI	23	59.0	59.0	64.1
ENTEROCOCUS	2	5.1	5.1	69.2
FAECALIS	5	12.8	12.8	82.1
Válidos GARDIA	1	2.6	2.6	84.6
HAEMOLITICUS	1	2.6	2.6	87.2
KLEBSIELLA	1	2.6	2.6	89.7
STAPHYEPIDE	4	10.3	10.3	100.0
Total	39	100.0	100.0	

Tabla 15. Etiología de las infecciones en pacientes sometidos a trasplante renal.

DISCUSIÓN

Acorde a los resultados de este estudio a pesar del régimen inmunosupresor mediante la administración de micofenolato de mofetilo y ciclosporina la presencia de múltiples procesos infecciosos no impactó de forma significativa sobre la función de supervivencia.. A su vez tampoco se logró identificar alguna variable de riesgo que impactara sobre el desarrollo de procesos infecciosos. En los estudios presentados por Cervera C. et al. Se ha encontrado a las infecciones como la primera causa de muerte después de las causas cardiovasculares entre pacientes postrasplantados. Otros factores identificados como factor de riesgo tanto para la aparición de procesos infecciosos asociados al estado de inmunosupresión reportados por Rubin RH et al. fueron la exposición ambiental a agentes infecciosos, reactivación de una infección latente previa, raramente una infección activa transmitida con el aloinjerto, estado nutricional y factores metabólicos (hiperglucemia descontrolada).

También la modalidad de diálisis utilizada previa al trasplante se ha relacionado con la aparición de infección en el periodo postrasplante, la diálisis peritoneal se ha asociado con un incremento significativo del riesgo de complicaciones infecciosas en comparación con la hemodiálisis, sin embargo en nuestro estudio no analizamos dicha asociación.

En cuanto a la presencia de infecciones, los resultados de nuestro estudio mostraron que 52.8 % (n=28) presentaron diversos procesos infecciosos durante el periodo de seguimiento. En este grupo de pacientes se reportaron 62 procesos, siendo el principal sitio de infección la infección de vías urinarias (58.9%) seguido de los gérmenes aislados de sangre periférica.

En nuestro estudio se analizaron 18 pacientes de sexo femenino de las cuales 11 presentaron infección urinaria (61%), y 35 del sexo masculino de los cuales sólo 10 pacientes presentaron IVU (28%), lo cual coincide con lo reportado en múltiples estudios. De acuerdo a lo reportado por Snyder JJ et al y Cervera C et al, el género femenino es un factor de riesgo independiente para la infección bacteriana debido a una mayor incidencia de infección de vías urinarias en comparación con los receptores de género masculino. (19, 24). El agente etiológico más frecuente fue E. coli, similar a los pacientes no inmunosuprimidos.

No se encontró la presencia de infección por citomegalovirus, ni infecciones por oportunistas como P. jiroveci.

En nuestra población de estudio encontramos que el rechazo del injerto, ya sea aguda o crónica, no tuvo influencia en la supervivencia de nuestra población. En la literatura se reporta que un 5-15% de pacientes presentan múltiples episodios de rechazo a pesar de altos grados de inmunosupresión, con lo cual se incrementa el riesgo de padecer infecciones por oportunistas del tipo P. jiroveci, Listeria monocytogenes y Nocardia asteroides.

CONCLUSIONES

En nuestro estudio se concluyó que en los pacientes sometidos a trasplante renal de donador vivo relacionado del Hospital General de México “Eduardo Liceaga” quienes reciben tratamiento inmunosupresor de forma continua desarrollaran múltiples procesos infecciosos, sin embargo éstos no impactaron en la supervivencia a cinco y diez años.

De 53 pacientes estudiados, 47.2% (n=25) no desarrollaron algún tipo de proceso infeccioso durante la evolución de su tratamiento, 52.8 % (n=28) presentaron diversos procesos infecciosos, siendo el principal sitio la infección de vías urinarias (58.9%) seguido de los gérmenes aislados de sangre periférica, similar a lo reportado en la literatura.

En cuanto a la relación existente entre diversos factores de riesgo como co-morbilidades, genero y pérdida del injerto tampoco se encontró impacto en la supervivencia.

Referencias

1. García GG, Harden Paul, Chapman J. El papel global del trasplante renal. *Nefrología* 2012;32(1):16.
2. Murray JE. Ronald Lee Herrick Memorial: June 15, 1931-December 27, 2010. *Am J Transplant* 2011;11(3):419.
3. Clayton P, Excell L, Campbell S, McDonald S, Chadban S. Transplantation. In: McDonald S, Excell L, Livingston B (eds.). ANZDATA Registry Report 2010. Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry. Adelaide, South Australia; p. 8.1-8.31. Available at http://www.anzdata.org.au/anzdata/AnzdataReport/33rdReport/Ch_08.pdf. [Accessed nov 29, 2011].
4. Jha V. Current status of end-stage disease care in South Asia. *Ethn Dis* 2009 Spring;19(1 Suppl 1):S1-27-
5. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999;341:1725-30. Weber CLC, Rush DN, Jeffery JR, Cheang M, Karpinski ME. Kidney transplantation outcomes in Canadian aboriginals. *Am J Transplant* 2006;6:1882-9.
6. Gordon EJ, Ladner DP, Caicedo JC, Franklin J. Disparities in kidney transplant outcomes: A review. *Semin Nephrol* 2010;30(1):81-9.
7. Collins JF. Kidney disease in Maori and Pacific people in New Zealand. *Clin Nephrol* 2010;74:S61-S65.
8. Rizvi SA, Naqvi SAA, Zafar MN, Hussain Z, Hashmi A, Hussain M, et al. Living related renal transplants with lifelong follow-up. A model for the developing world. *Clin Nephrol* 2010;74 Suppl 1:S142-9.
9. Monteón FJ, Gómez B, Valdespino C, Chavez S, Sandoval M, Flores A, et al. The kidney transplant experience at Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara México. In: Cecka JM, Terasaki P (eds.). *Clinical Transplants 2003*. Los Angeles: UCLA Immunogenetics Center; 2003. p. 165-74.
10. Jha V. Current status of end-stage disease care in South Asia. *Ethn Dis* 2009 Spring;19(1 Suppl 1):S1-27-32.
11. Sakhuja V, Sud K. End-stage renal disease in India and Pakistan: Burden of disease and management issues. *Kidney Int Suppl* 2003;(83):S115-8.
12. Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes. *Transplantation* 2002;74(10):1377-81.
13. Kasiske BL, Snyder JJ, Matas MD, Ellison MD, Gill JS, Kausz AT. Preemptive kidney transplantation: The advantage and the disadvantaged. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1358-6.
14. Garcia-Garcia G, Renoirte-Lopez K, Marquez-Magaña I. Disparities in renal care in Jalisco, Mexico. *Semin Nephrol* 2010;30:3-7.
15. Gordon EJ, Ladner DP, Caicedo JC, Franklin J. Disparities in kidney transplant outcomes: A review. *Semin Nephrol* 2010;30:81-9.
16. Simon DM, Levin S. Infectious complications of solid organ transplantations. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15: 521.
17. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007; 357: 2601-2614.
18. Epidemiology and risk factors for late infection
19. Rubin RH. Infection in the organ transplant recipient. In: Rubin RH, Young LS, eds. *Clinical Approach to Infection in the Compromised Host* (4th edn). New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2002: 573-679.
20. San Juan R, Aguado JM, Lumbreras C, et al. Incidence, clinical characteristics and risk factors of late infection in solid organ transplant recipients: data from the RESITRA study group. *Am J Transplant* 2007; 7: 964-971.

21. Rubin RH. Infection in the organ transplant recipient. In: Rubin RH, Young LS, eds. *Clinical Approach to Infection in the Compromised Host* (4th edn). New York: KluwerAcademic/Plenum Publishers, 2002:573-679.
22. Garrido RS, Aguado JM, Diaz-Pedroche C, et al. A review of critical periods for opportunistic infection in the new transplantation era. *Transplantation* 2006; 82: 1457-1462.
23. Snyder JJ, Israni AK, Peng Y, Zhang L, Simon TA, Kasiske BL. Rates of first infection following kidney transplant in the United States. *Kidney Int* 2009; 75: 317-326.
24. Torres J, Aguado JM, San Juan R, et al. Hepatitis C virus, an important risk factor for tuberculosis in immunocompromised: experience with kidney transplantation. *Transpl Int* 2008; 21: 873-878.
25. Neuberger J. Liver transplantation. *J Hepatol* 2000; 32: 198-207.
26. Infecciones en pacientes sometidos
27. Singh N. Impact of current transplantation practices on the changing epidemiology of infections in transplant recipients. *Lan Infect Dis* 2003; 3(3):156.
28. Dummer JS. Infectious in solid organ transplant recipients. In Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (Eds.). *Principles and practice of infectious diseases*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005, p. 3501-12.
29. Rubin RH, Tolkoff-Rubin NE. Risks and epidemiology of infections after renal transplantation. In: Bowden RA, Ljungman P, Paya CV (Eds.). *Transplant Infections*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003, p. 99-119.
30. Maurer JR, Tullius E, Grossman RF, et al. Infectious complications following lung transplantation. *Chest* 1992; 101: 1056.
31. Singh N, Paterson DL. Aspergillus infections in transplants recipients. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18(1): 44.
32. BK virus infection in transplant recipients:
33. Kuypers DR, Vandooren AK, Lerut E, et al. Adjuvant low-dose cidofovir therapy for BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients. *Am J Transplant*. 2005 Aug;5(8):1997-2004.
34. Kuypers DR, Bammens B, Claes K, Evenepoel P, Lerut E, Vanrenterghem Y. A single-centre study of adjuvant cidofovir therapy for BK virus interstitial nephritis (BKVIN) in renal allograft recipients. *J Antimicrob Chemother*. 2009 Feb;63(2):417-9.
35. Maggiore U, Medici MC, Vaglio A, Buzio C. Increased viral load after intravenous immunoglobulin therapy for BK virus-associated nephropathy. *Transpl Infect Dis*. 2010 Oct;12(5):470-2.
36. Liacini A, Seamone ME, Muruve DA, Tibbles LA. Anti-BK virus mechanisms of sirolimus and leflunomide alone and in combination: toward a new therapy for BK virus infection. *Transplantation*. 2010 Dec 27;90(12):1450-7.
37. Williams JW, Javaid B, Kadambi PV, et al. Leflunomide for polyomavirus type BK nephropathy. *N Engl J Med*. 2005 Mar 17;352(11):1157-8.
38. Rice JC, Safdar N: Urinary tract infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 4:S267, 2009.
39. De Souza RM, Olsburgh J: Urinary tract infection in the renal transplant patient. *Nat Clin Pract Nephrol* 4:252, 2008.
40. Urinary Tract Infections in the Early Posttransplant Period After
41. Dantas SRPE, Kuboyama RH, Mazzali M, et al: Nosocomial infections in renal transplant patients: risk factors and treatment implications associated with urinary tract and surgical site infections. *J Hosp Inf* 63:117, 2006
42. Chuang P, Parikh CR, Langone A: Urinary tract infections after renal transplantation: a retrospective review at two US transplant center. *Clin Transplant* 19:230, 2005
43. Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, et al: Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. *Clin Transplant* 20:401, 2006

Anexo 1 (Cronograma de actividades)

AGOSTO	SEPTIEMBR	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO
PLANEACION Y ACEPTACION DEL PROYECTO DE INVESTIGACION											
	RECOLECCION DE DATOS		ANALISIS ESTADISTICO		PRESENTACION DEL PROYECTO FINAL ANTE EL COMITE DE ETICA		TITULACION OPORTUNA				