

11257 2
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado
Hospital Infantil de México
"Federico Gómez"

"Complicaciones infecciosas del trasplante renal en niños"

TESIS DE POSTGRADO
Para obtener el título de la especialidad en
NEFROLOGIA PEDIATRICA
Que presenta el doctor:

RICARDO LOPEZ AMOZURRUTIA




Director de la Tesis:
Dr. Ricardo Muñoz Arizpe
Dr. Benjamín Romero Navarro



México D.F.

2001



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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

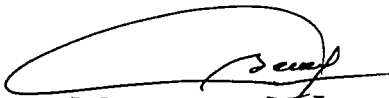
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

HOJA DE FIRMAS DE RESPONSABLES DE TESIS



Dr. Ricardo Muñoz Arizpe
Subdirector de servicios auxiliares y de diagnóstico
Jefe de Departamento de Nefrología Pediátrica
Hospital Infantil de México
"Federico Gómez"



Dr Benjamín Romero Navarro
Jefe de Servicio Nefrología Pediátrica
Hospital Infantil de México
"Federico Gómez"

AGRADECIMIENTOS

A DIOS por ser el eterno guía hacia la búsqueda de la verdad.

A mi PADRE (QEPD) por ser el mejor ejemplo de honestidad, responsabilidad, dedicación y entrega al trabajo.

A mi MADRE por su paciencia y comprensión;
Por su apoyo incondicional
Por su amor a la familia.

A mis HERMANOS Julián Arturo, Ana Margarita y Jorge Alberto;
Por su constante apoyo.

Al servicio de nefrología, Dr. Ricardo Muñoz, Dr. Benjamín Romero, Dr. Saúl Valverde y Dra. Mara Medeiros por ser los mejores maestros.

A Paula por su amor y comprensión

A TODOS LOS NIÑOS del Hospital Infantil de México quienes son nuestra escuela viviente y por quienes trabajamos y damos toda nuestra entrega.

A mis COMPAÑEROS Y AMIGOS de quienes nunca olvidaré su apoyo, cariño y compañerismo.

A Natalia, Linda, Ana, Elvira y Luz Elena por su paciencia, tolerancia y compañerismo.

A Raquel, Ana María, Roxana, Clara, Alfredo, Humberto por su gran apoyo.

Gracias.

INDICE.

Contenido:	Página:
Hoja de firmas	2
Agradecimientos	3
Introducción	5
Epidemiología de las infecciones después transplante renal	
Infecciones de vías urinarias	9
Infecciones virales	
a. Citomegalivirus	10
b. Virus Epstein-Barr	11
c. Virus Varicela- Zoster	12
d. Otras Infecciones virales	13
Objetivo	14
Justificación	14
Material y Métodos	15
Resultados	16
Discusión	18
Bibliografía	22
Anexos	24

Introducción.

Las infecciones son un problema importante en los trasplantes de órganos debido no solamente a la invasión directa que pueden provocar los microorganismos, algo bien conocido por todos los médicos, sino también efectos indirectos como lo son: la predisposición de infecciones oportunistas; interviene en la patogénesis de rechazo al injerto y predisposición a desarrollo de enfermedades malignas.

Las fuentes potenciales de infección en el paciente transplantado son extremadamente amplias e incluyen: flora endógena; aire, agua y alimentos contaminados; y contacto directo con individuos que potencialmente acarrean patógenos. Esta última fuente es particularmente importante dentro del medio hospitalario pues es en este medio que se puede desarrollar las infecciones más graves en pacientes predispuestos.

El riesgo de infección en el paciente con órgano transplantado, particularmente las infecciones oportunistas se determinan por 3 factores: el grado de inmunosupresión; la exposición epidemiológica a la que haya sido sometido; y las consecuencias de los procedimientos invasivos al los que haya sido sujeto(1).

El grado de inmunosupresión es una situación compleja en la que intervienen múltiples factores como lo son los medicamentos que recibe, la dosis, la duración de su administración, las interacciones medicamentosas, la presencia de leucopenia, pérdida de las barreras mucocutáneas de defensa. Estos factores se favorecen si existe desnutrición, uremia e hiperglucemia. Existe una asociación entre el grado de hipoalbuminemia y el riesgo de infección, pues si el paciente presenta menos de 2.5 g/dL existe un riesgo incrementado en 10 veces de infecciones que ponen en riesgo la vida contra aquellos que no tienen hipoalbuminemia(2)

La exposición a patógenos tanto de la comunidad como del hospital se deben considerar siendo importante la exposición reciente y también la pasada.

Los procedimientos invasivos varían desde aquellos que son previos al trasplante como la colocación de catéteres de diálisis temporales o permanentes tanto en abdomen como en accesos vasculares; igualmente en pacientes que la insuficiencia renal es secundaria a malformación de vías urinarias tienen antecedentes de cateterismos. En el periodo perioperatorio la exposición es muy importante tanto por los accesos venosos centrales y periféricos, la intubación orotraqueal, la propia cirugía, cateterismos vesicales y derivaciones necesarias durante el postoperatorio.

Es evidente la importancia que juegan todos estos factores en la sobrevida del injerto y del paciente por lo que consideramos indispensable el conocimiento de nuestra incidencia de infecciones, sus factores de riesgo en relación con la enfermedad primaria y su asociación con rechazos.

Epidemiología de las infecciones después de un trasplante renal

Las principales causas de pérdida de injerto en los pacientes con trasplante renal tanto en edad pediátrica como en adultos son los rechazos agudos y crónicos, las infecciones no juegan un papel importante en este sentido, 33/1592 2.1% según el último reporte de The North American Pediatric Renal Transplantation Cooperative Study (NAPRTCS) de 1987 a 1998(3). Sin embargo al analizar las causas de muerte en estos pacientes, las infecciones, como las complicaciones cardiovasculares, y recientemente, las enfermedades linfoproliferativas son los principales factores de mortalidad. En los primeros seis meses de trasplante se asocia al 40% de muertes(4). Mas aún, en el 50 al 60% de los transplantados que requirieron hospitalización el 30 % fue para recibir tratamiento por algún proceso infeccioso.

Las infecciones ocurren principalmente en el primer mes después del trasplante y están relacionados a complicaciones quirúrgicas. Estas incluyen: infecciones de herida quirúrgica bacterianas o por *Candida*, neumonías, infecciones del tracto urinario, sepsis relacionadas a catéter, infecciones biliares, tórax y otros catéteres y *Clostridium difficile*. Estas infecciones son similares a las que ocurren en la población de pacientes quirúrgicos en general. En el primer mes el trasplante renal se encuentra en especial predispuesto a hematomas perirrenales, linfocele y fugas urinarias.(5)

La infección viral más común durante el primer mes de trasplante es la activación del virus herpes simple en individuos seronegativos previo al trasplante. El uso profiláctico del aciclovir durante este periodo ha disminuido la incidencia significativamente de esta infección.

El periodo del segundo al sexto mes después del trasplante es el tiempo durante el cual las infecciones "clásicamente" asociadas con el paciente transplantado se hacen manifiestas. Los patógenos oportunistas tales como el citomegalovirus (CMV), *Pneumocystis carinii*, especies de *Aspergillus*, especies de *Nocardia*, *Toxoplasma gondii*, *Listeria monocytogenes* suelen presentarse durante este periodo. Además, durante los meses 1 a 6 postrasplante, puede ocurrir una reactivación de infecciones por organismos presentes antes del trasplante como puede ser la infección de *Mycobacterium tuberculosis* subclínicas, hepatitis, *Histoplasma capsulatum* o *Coccidioides immitis*(5).

Al examinar el momento de presentación de las infecciones vírales después del trasplante se observa dos picos: aquellos que ocurren entre los 2 y 3 meses postrasplante; y aquellos que ocurren mucho más tardíamente. El CMV, Hepatitis B, Hepatitis C y adenovirus frecuentemente ocurren dentro de los 30 a 60 días postrasplante. El virus humano herpes tipo 6 se ha reconocido que se reactiva dentro de las primeras 6 semanas de trasplante. En contraste con algunas infecciones

virales tales como varicela-zoster o infecciones por poliomavirus pueden ocurrir mucho más tarde. El virus Epstein-Barr tiene una distribución amplia por su periodo latente de la expresión clínica del síndrome linfoproliferativo postransplante.

Las infecciones micóticas convencionales tales como aquellas por *Candida*, ocurren temprano en el periodo postoperatorio. La aspergilosis también tiende a presentarse relativamente temprano, frecuentemente en los pacientes que tuvieron exposición intensa por factores epidemiológicos como construcciones.

Las infecciones bacterianas no convencionales como *Nocardia* y *Listeria* pueden ocurrir en cualquier momento aunque la ocurrencia más común es de 2 a 6 meses después del transplante. Las infecciones parasitarias como *Toxoplasma* cuando se presenta suele aparecer varios meses posteriores al transplante.

De los 6 meses de transplante en adelante la mayoría de los receptores se encuentra en buenas condiciones, sufriendo de algunas infecciones comunes de la comunidad. Estas infecciones incluyen infecciones por virus influenza, infecciones del tracto urinario, neumonías por pneumococo. La única infección oportunista común que se manifiesta es el herpes-zoster. Rara vez se observa retinitis por CMV. Dos factores principalmente predisponen al paciente a desarrollar infecciones en periodos tardíos: aquellos que presentaron múltiples rechazos con incremento en su terapia inmunosupresora, o aquellos con rechazo crónico que se mantiene en un alto nivel de inmunosupresión que se mantiene en riesgo de infecciones oportunistas clásicas observadas en los primeros 6 meses postransplante; segundo, los pacientes con infecciones crónicas como VIH, HBV, HCV, pueden sufrir de comorbilidad importante en estos pacientes.(5)

Infecciones de vías urinarias

Las infecciones de vías urinarias juegan un papel muy importante en las infecciones postransplante renal en niños pues las uropatías obstructivas son de las principales causas de insuficiencia renal y por consiguiente tienen gran predisposición al desarrollo de infecciones de este tipo tanto de adquisición hospitalaria como en la comunidad. La incidencia en los pacientes que no reciben profilaxis se ha reportado que varía del 5 al 36%. Los factores de riesgo incluyen: infecciones previas, periodos prolongados de hemodiálisis antes de la hospitalización, enfermedad renal poliquística, cateterización vesical, inmunosupresión, trauma al injerto y complicaciones técnicas asociadas a la anastomosis ureteral(6). Reunault encontró 7% de las IVU ocasionan sepsis y que recurren en el 40%(7). Se puede atribuir el 40 al 60% de las sepsis a IVU y de estas el 60% por bacilos gramnegativos. *Escherichia coli* es el predominante seguido de organismos grampositivos (*Staphylococcus, sp, Enterococo*) y *Proteus o Klebsiella*. Otros organismos constituyen *Enterobacter, Serratia, Acinetobacter, Citrobacter* y *Pseudomonas*.

La cateterización de vejiga es la principal vía de contaminación: la bacteremia reportada es de 5 a 10% por día. Existe controversia sobre la importancia del reflujo vesicoureteral en las infecciones urinarias postransplante pues hay autores que reportan 0% de incremento en la incidencia y otros que la reportan hasta en un 84%, lo que sí es ampliamente aceptado es el uso de antibióticos profilácticos siendo los más utilizados el trimetoprim sulfametoxazol y macrodantina y, en adultos, la ciprofloxacina. En algunos casos de malformaciones importantes de vías urinarias (prune Belly, RVU grado V) que condiciona infecciones repetidas de vías urinarias previas al trasplante se considera una medida adecuada. La resección quirúrgica del tejido anormal previo al trasplante y durante la misma cirugía.(8)

Infecciones virales

a. Citomegalovirus

El CMV se reconoce como el patógeno oportunista más común en los receptores de trasplante. A pesar de los grandes avances hechos en la última década en regímenes antivirales profilácticos. La infección por CMV se mantiene como una causa importante de morbilidad y mortalidad en estos pacientes principalmente en el periodo del 3 al 6o mes de postrasplante. La incidencia en la población pediátrica es de 5.6% según NAPRTCS pero algunos centros reportan incidencia de hasta 20%(9). El riesgo de infección se incrementa en aquellos pacientes que se consideran seronegativos previos al trasplante con donadores con serología positiva y receptores con serología negativa. De igual forma la infección se hace más frecuente en pacientes que reciben terapia inmunosupresora de inducción o antirechazo con anticuerpos monoclonales OKT3.(10)

Las manifestaciones pueden ser desde una enfermedad asintomática hasta una infección severa con invasión multiorgánica que resulta en la muerte. La infección por CMV suele presentarse en el 1 al 4º mes después del trasplante o dentro de las 2 a 4 semanas posteriores al tratamiento del rechazo agudo con anticuerpos monoclonales. La presentación clínica más común es un cuadro de fiebre, malestar general, mialgias, artralgias y anorexia asociado a leucopenia. También se puede encontrar trombocitopenia y afección hepática. La complicación seria más común del CMV es la neumonitis que se manifiesta con fiebre, taquicardia hipoxemia y tos seca con infiltrado intersticial en la Rx de tórax. La infección a nivel intestinal puede ocasionar úlceras en esófago, estómago, intestino delgado y grueso (especialmente

en colon derecho y ciego) presentando manifestación de sangrado de tubo digestivo o perforación. Otras

manifestaciones incluye meningoencefalitis, retinitis, nefritis. La mortalidad varía del 3 al 40%. Asociada principalmente a la infección polimicrobiana asociada. Existe además una asociación de la infección por CMV y el rechazo del injerto.

El diagnóstico puede apoyarse en diversos estudios de laboratorio como la serología IgG e IgM aunque ambas no correlacionan directamente con enfermedad activa; los estudios de patología que observan afección tisular por el virus pueden ser de utilidad sin embargo solo se manifiestan con afecciones avanzadas. Existen actualmente mejores técnicas para la detección de infección, replicación viral como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la detección de antígenos como el pp65 por inmunohistoquímica(11)(12). Otras opciones diagnósticas son el cultivo viral, el shell-vial, aspirado bronquial, tejido infectado.

El tratamiento consiste en administración de ganciclovir intravenoso durante 14 días que puede asociarse en infecciones graves a gammaglobulina hiperinmune anti-CMV.(13)

Es importante la profilaxis principalmente en los pacientes de alto riesgo a quienes se les suele administrar el ganciclovir a partir del día 0 de trasplante y durante 14 días lo cual ha demostrado disminuir la incidencia y la gravedad de la infección.(13)(14)

b. Virus Epstein-Barr

El virus Epstein-Barr se reconoce actualmente como un factor muy importante en el desarrollo de enfermedades linfoproliferativas en los pacientes postoperados de trasplante renal. Su afección en un cuadro de infección aguda suele manifestarse

como en pacientes inmunocompetentes con cuadros de linfadenopatía, síntomas de vías respiratorias altas y esplenomegalia(15).

La importancia de este virus radica en su capacidad de promover el desarrollo de transformación maligna de tejido linfoide resultando en el desarrollo de enfermedad linfoproliferativa postransplante. La infección primaria o la reactivación de una infección latente son bien conocidos como factores predisponentes.

Se describe otros factores de riesgo para la enfermedad linfoproliferativa en niños como la coexistencia de infección por CMV, uso de OKT3, tacrolimus y posiblemente receptores menores de 5 años. En reportes de NAPRTCS se hace mención de que el 66% de los pacientes con enfermedad linfoproliferativa eran seronegativos para EBV previo al transplante y 44% tuvo evidencia de infección por CMV previa.(16)

c. Infecciones por Virus de Varicela-Zoster.

La infección primaria o reactivación del virus Varicela-Zoster (VZV) es una causa importante de morbilidad en el paciente transplantado ocurriendo principalmente en los primeros 6 meses. En la era prevacuna de varicela se contaba como la infección viral más común en estos pacientes siendo mas frecuente en pacientes menores (17)

Las manifestaciones clínicas en los pacientes con transplante pueden diferir de los pacientes inmunocompetentes ya que el periodo exantemático suele prolongarse hasta 2 semanas. Aquellos que no se tratan con antivirales corren riesgo de neumonitis en 32% y mortalidad de 10 al 25%(18)

La mortalidad y morbilidad importantes que se asocian a la infección por varicela esta ampliamente descrito. La profilaxis por exposición pasiva en estos pacientes es insuficiente. (19). Se sugiere por tal razón la vacunación antes del transplante para evitar las complicaciones devastadoras de este virus(19).

d. Otras infecciones virales

El virus Herpes simple es otro agente causal común de morbilidad con prácticamente nula mortalidad. Recientemente se ha asociado otros virus oportunistas como el poliomavirus(BK), Herpes 6 y 7 los cuales aún se desconoce su importancia clínica en los pacientes con transplante renal (20).

Objetivo

Conocer la incidencia de las enfermedades infecciosas en los niños con transplante renal, sus agentes causales más frecuentes, la estancia hospitalaria, asociación a episodios de rechazo agudo, evolución y potenciales factores pronósticos a corto y largo plazo.

Justificación

Las complicaciones infecciosas son una causa importante de morbilidad y muerte en los pacientes de trasplantes de órgano sólido y por lo tanto en los receptores renales, encontrándose en dos tercios de estos pacientes. Son muchos los factores de riesgo para el desarrollo de las mismas al igual que el riesgo de desarrollar infecciones graves por el grado de inmunosupresión.

Los procesos infecciosos en estos pacientes varían en cuanto a su etiología dependiendo el tiempo de evolución postransplante.

Existen medidas preventivas tanto en el receptor como en el donador para evitar al máximo el riesgo de infecciones graves que además de poner en riesgo la sobrevida del injerto son potencialmente fatales en los pacientes.

Se conoce que la morbi-mortalidad de las infecciones en niños con transplante renal varía de acuerdo al área geográfica, el grado de desnutrición y las condiciones socioeconómicas de los pacientes.

No existen al momento publicaciones en la literatura sobre la incidencia, morbilidad, mortalidad, su asociación a rechazo del Injerto, a la inmunosupresión o al tiempo de evolución postransplante en niños de muy bajo nivel socioeconómico, lo cual es el motivo del presente trabajo.

Material y Métodos

Tipo de estudio: Observacional, transversal y retrospectivo.

Se realizó una revisión de expedientes clínicos de pacientes que recibieron trasplante renal en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 1997 y el 30 de agosto de 2001.

La información general que se obtuvo fue el sexo de los pacientes, la edad al trasplante, el origen del injerto ya fuera de donador vivo relacionado o de cadáver, la etiología de la insuficiencia renal crónica terminal, el nivel socioeconómico y el grado de desnutrición

Los episodios infecciosos registrados fueron aquellos que requirieron de hospitalización y de los cuales se obtuvo los días de estancia hospitalaria, el tiempo postrasplante en que la infección se presentó; el germen causal y el sitio de infección.

Se dividió los procesos infecciosos en tres grupos de acuerdo al momento de presentación con respecto al trasplante: aquellos que se presentaron en los primeros 30 días del trasplante, de 1 mes a 6 meses y el tercer grupo cuando la infección fue después de los 6 meses.

La relación con la función renal se determinó observando la función renal al momento de la infección, asociación de la infección y rechazo agudo del aloinjerto, presencia de nefritis tubulointersticial y tratamiento antirechazo.

Finalmente se revisó la mortalidad y si ésta se asoció al proceso infeccioso.

Resultados

Se revisaron los expedientes clínicos de 134 pacientes que recibieron 136 trasplantes renales en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 1996 y el 30 agosto de 2001 en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" siendo 134 primeros trasplantes y 2 segundos injertos.

La edad varió de 2 a 6m a 18 a 3m (11.2 ± 3.4) al momento del trasplante, con predominio del sexo masculino en 58.8%. La uropatía obstructiva y displasia renal son la etiología más común de la IRCT en este grupo (41.9%) (Tabla 1). Los trasplantes de donador vivo relacionado siguen siendo la fuente más común de los trasplantes renales en nuestro medio a diferencia de lo reportado en NAPRTCS donde los injertos de cadáver generan el 51% del total(2)(Gráfica 1).

El periodo de seguimiento que abarca el presente estudio varió de 0 m a 5 a 3 meses (1.9 ± 1.3 años). La sobrevida del injerto fue del 90.4% y la del paciente de 95.6%. Las muertes observadas fueron 6 asociadas principalmente a complicaciones infecciosas, neoplásicas y cardiovasculares. (Tabla 2).

Las complicaciones infecciosas se presentaron en el 62% de los pacientes y 52 (38%) no tuvieron internamiento por infecciones en el periodo de revisión. Se encontraron 264 episodios de infección lo que se asocia a 1.94 internamientos por este motivo en la población total de niños con trasplante. Los días de estancia hospitalaria fueron de 15.15 ± 9.09 con un intervalo de 1 a 60 días.

Durante el periodo postoperatorio de 1 mes a los 6 meses predominaron las infecciones en el 41.4% seguido de aquellos que las tuvieron después de los 6 meses y el menor número de casos fue en los primeros 30 días.(Tabla 3)

Las infecciones virales y bacterianas fueron los agentes etiológicos más comunes en estos pacientes, ambos en el 30% de los casos, no se aisló germen en el 32% de los casos. (Tabla 4)

El CMV se observó en el 23% del total de infecciones. (61/264). Los otros virus se presentaron con menor frecuencia, sin embargo, se reafirma igualmente la importancia del EBV que estuvo presente en las 2 defunciones por malignidad (Tabla 5)

Las infecciones bacterianas se observaron con la misma frecuencia que las virales y dentro de los agentes más comunes fueron *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterococo sp.* (Tabla 6)

Los hongos y microorganismos atípicos se observaron en el 7.5% del total de infecciones siendo la más común la *Candida sp.* *Pneumocistis carinii* causó 2 neumonías e igualmente se observaron 2 cuadros neumónicos por *mycoplasma*.

Las infecciones urinarias, infecciones de vías aéreas superiores y neumonías fueron los sitios de infección más comunes de etiología bacteriana, en cambio la infección por CMV generalmente se presentó como una afección sistémica con leucopenia, retención de azoados y fiebre. (Tabla 7)

Es común la presencia de rechazo agudo asociado a procesos infecciosos por mecanismos inmunológicos conocidos. Por esto se revisó la asociación del cuadro infeccioso y la elevación de creatinina y se encontró que en el 60% de los episodios de infección se encontraba retención de azoados (158/264). Los rechazos agudos se encontraron en 30 % de los cuadros infecciosos confirmados por biopsia renal o bien por adecuada respuesta a la terapia de rescate. El resto de episodios de retención de azoados correspondió a nefritis tubulointersticial pues con la administración de adecuada terapia antibiótica hubo recuperación de la función renal (Tabla 8)

El tratamiento antirechazo se basó principalmente en bolos de metilprednisolona, (MTLP). (57%) y en MTLP + anticuerpos monoclonales anti CD3 (OKT3) 25%.(Gráfica 2)

Durante el periodo de revisión se observaron 6 fallecimientos de los cuales 4 tuvieron relación con los procesos infecciosos y los otros 2 se asociaron a las complicaciones cardiovasculares. En 2 casos las infecciones fueron la causa directa de muerte: varicela hemorrágica y sepsis por CMV y en otros 2 casos, las enfermedades linfoproliferativas se asociaron a la primoinfección por EBV(Tabla 2).

Discusión

Indudablemente las infecciones juegan un papel muy importante en los pacientes con transplante renal por muchas razones: en primer lugar, los pacientes que reciben medicamentos inmunosupresores tienen gran predisposición por desarrollar procesos infecciosos graves aún de focos infecciosos que habitualmente consideramos banales; en segundo lugar, el éxito de un transplante depende en gran parte de una inmunosupresión óptima que puede verse muy afectada por los procesos infecciosos y de esta manera ocasionar un desajuste en la respuesta inmune del paciente y condicionar episodios de rechazo del injerto; en tercer lugar, la inmunosupresión junto con algunos procesos infecciones predispone al desarrollo de alteraciones linfoproliferativas que si bien tienen un pronóstico favorable en su mayoría, ocasiona un incremento importante en la morbilidad y mortalidad de estos pacientes; por último, una de las principales causas de muerte en el paciente transplantado son las infecciones.

En la presente revisión encontramos una población similar a la que reporta el Registro Norteamericano de Transplantes (NAPRTCS) con la diferencia principal en la

fuelle del injerto que en nuestro país por falta de la cultura del transplante hace difícil la donación cadavérica de órganos. Sin embargo, es relevante el notar un incremento en la donación de vivos relacionados en el mismo reporte que va a favor de una mayor sobrevivencia del injerto. La sobrevivencia del injerto y del receptor es muy similar 90.4 y 95.6% respectivamente.

El periodo de seguimiento fue muy variable en nuestro estudio por lo que es de esperarse una mayor incidencia de procesos infecciosos. Sin embargo, por ser un estudio descriptivo consideramos importante incluir al mayor número de pacientes. Aún así, la incidencia de internamientos por infecciones es muy alta pues se acerca a los 2 internamientos por año, precedido únicamente de los rechazos agudos como motivo de hospitalización y solo el 38% de pacientes no requirió internamiento por infecciones en el primer año. La estancia hospitalaria suele ser larga con un promedio de 15 días que por sí solo es un factor de alto riesgo para la adquisición de otros gérmenes oportunistas y en muchas ocasiones multirresistentes.

Observamos una mayor incidencia de hospitalizaciones en el periodo de 1 mes a 6 meses después del transplante periodo en el que sabemos juegan un papel muy importante los virus, principalmente CMV y EBV. Durante el periodo inicial de 0 a 30 días como era de esperarse las infecciones asociadas a procedimientos invasivos como son: sondeo vesical, catéteres intravenosos y complicaciones quirúrgicas, son las principales causas de colonización y así encontramos sepsis relacionadas a catéteres, infecciones de vías urinarias y peritonitis como los sitios de infección más comunes.

La infección por CMV que suele aparecer en los meses posteriores al transplante es uno de los principales problemas para el manejo de estos pacientes a largo plazo. La profilaxis se reserva para los pacientes que presentan alto riesgo. Se considera de mayor riesgo los que presentan donador con seroconversión y receptor negativo y la profilaxis es con ganciclovir que se administra los 14 días posteriores al

transplante. Además del tratamiento con ganciclovir, se recomienda la inmunización pasiva con gamaglobulina hiperinmune anti-CMV, pero el costo es elevado. El diagnóstico oportuno con técnicas de detección temprana como son la antigenemia para pp65 y la PCR evitan cuadros de infección grave por CMV y en nuestro estudio tuvimos solo un cuadro de sepsis y muerte por CMV en los últimos 5 años. Con base en lo anterior, consideramos justificable el uso profiláctico de ganciclovir cuando la serología sea positiva para el donador o el receptor en cualquier combinación.

En este estudio se informan 3 casos de enfermedades linfoproliferativas asociadas a la seroconversión del EBV en quienes, además, se asoció el uso de anticuerpos monoclonales anti-CD3 y tacrolimus o FK506. Dos de estos casos ocasionaron la muerte en los pacientes por lo que igualmente consideramos importante la determinación de serologías para EBV previos al uso de estos medicamentos con fines principalmente pronósticos para los pacientes.

Un paciente falleció por varicela hemorrágica de evolución fulminante (menos de 48 horas) quien no tenía vacunación para varicela lo cual hace relevante el uso de esta vacuna que si bien no anula el riesgo de infección en los pacientes, si suele condicionar cuadros con evolución menos agresiva

Las infecciones bacterianas, como lo reporta la literatura, se asociaron principalmente a cuadros de infecciones urinarias y neumonías que en la gran mayoría de los casos evolucionan satisfactoriamente con tratamientos antimicrobianos convencionales. Estos microorganismos juegan un papel importante en los pacientes con malformaciones de vías urinarias o que tienen cirugías urológicas que requieren de cateterismo intermitente por su predisposición a infecciones, así que el uso de antibióticos profilácticos está demostrado que disminuye la incidencia de estas e igualmente es importante el cambio periódico de estos.

La presencia de rechazos agudos asociados a infección ya se comentó al inicio de la discusión y encontramos una incidencia muy alta de rechazos en pacientes con

infecciones. Es este estudio se observó rechazo agudo en el 30 % de los casos que es una cifra importante si analizamos lo que implica para el pronóstico del un transplante la presencia de rechazos agudos.

Los rechazos agudos respondieron adecuadamente a los tratamientos médicos convencionales siendo el principal bolos de metilprednisolona. Dos injertos se perdieron asociado a los rechazos agudos.

En este grupo se perdieron 13 injertos (13/136) es decir el 8.3%, la causa principal fue la trombosis del injerto en las primeras horas en 6 pacientes; 2 se perdieron por enfermedad linfoproliferativa, 3 por infecciones graves y muerte y 2 por rechazos agudos. En esta serie no tuvimos pérdidas de injerto por rechazo crónico que es actualmente la principal causa de pérdida de injerto reportada en NAPRTCS y tenemos un mayor número de trombosis de injerto pues en NAPRTCS se reporta hasta un 18 % contra 46% de nuestros pacientes lo cual habla principalmente de complicación técnica.

En conclusión, las complicaciones infecciosas juegan un papel trascendente en la sobrevida de los pacientes con transplante renal y del mismo injerto. Se debe enfocar todo el equipo de transplante renal a la profilaxis de todo tipo de infecciones con pleno conocimiento de las consecuencias de cada una de ellas y de su asociación con los medicamentos inmunosupresores para informar a los pacientes y sus familiares sobre todos los riesgos, para su detección y manejo oportuno y con esto obtener el mejor beneficio para nuestros pacientes en su rehabilitación.

BIBLIOGRAFIA

1. Rubin RH, Schaffner A, Speich R, Introduction to the immunocompromised host society consensus conference on epidemiology, prevention, diagnosis, and management of infections in solid-organ transplant patients. *Clinical Infectious Disease* 2001;33(Suppl 1) S1-S8
2. Gujjarro C, Massy ZA, Wiederkehr MR et al., Serum albumin and mortality after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 1996;27:117-23.
3. Seikaly M, Ho PL, Emmett L, Tejani A, The 12th annual report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study: Renal transplantation from 1987 through 1998. *Pediatric Transplantation* 2001;5:215-231.
4. Tejani A, et al, Posttransplant deaths and factors that influence the mortality rate in North American children. *Transplantation*:1994; 57:547-553.
5. Snyderman DR, Epidemiology of infections after solid organ transplantation. *Clinical Infectious disease*: 2001;33(Suppl 1): S5-S8
6. Muñoz P. Management of Urinary tract infections and lymphocele in renal transplant recipients. *Clinical Infectious disease*:2001;33(Suppl 1):S53-7.
7. Renoult E, et al. Factors influencing early urinary tract infections in kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 1994;26:2056-2058.
8. Salvatierra O Jr, Management of vesico-ureteral reflux in renal allograft transplanted into pediatric recipients[Editorial] *Pediatr Transplantation* 1999;3:171-174.
9. Granger DK, Incidence and timing of infections in pediatric renal transplant recipients in the cyclosporine era. *Transplant Procedures* 1994;26-64.
10. Oh CS, et al, Increase infections associated with the use of OKT3 for treatment of steroid-resistant rejection in renal transplantation. *Transplantation* :1988;45:68-73.

- 11 Said T, Naampoory MRN, Pacsa. Cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients: early diagnosis and monitoring of antiviral therapy by the antigenemia assay. *Transplantation proceedings*: 2001;33:2799-2801.
12. Piiparinen H, Höckerstedt K, Grönhagen-Riska C. et al. Comparison of plasma polymerase chain reaction and pp65-antigenemia assay in the quantification of cytomegalovirus in liver and kidney transplant patients. *J of Clin Virology*; 2001;22:111-116.
13. Singh, N. Preemptive therapy versus universal prophylaxis with ganciclovir for cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Clinical Infectious Disease*: 2001;32:742-51.
14. Soave R, Prophylaxis strategies for solid-organ transplantation. *Clinical Infectious Disease* 2001;33(Suppl 1):S26-31.
- 15 Hsieh WS, Lemas MV, Ambinder RF. The biology of Epstein-Barr virus in post-transplant lymphoproliferative disease. *JTransplant Infectious Disease* 1999;1:204-212.
- 16 Hebert D, Sullivan EK. Malignancy and post transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) in pediatric renal transplant recipients: a report to the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Pediatric Transplantation* 1998;2(S1): 107:57^a.
17. Chavers BM, Gillingham KJ, Matas AJ, Complications by age in primary pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 399-403.
18. Lynfield R, Herrin JT, Rubin RH. Varicella in pediatric renal transplant recipients. *Pediatrics* 1992;90:216-220.
19. Broyer M, Tete MJ, Guest J, et al. Varicella and zoster in children after kidney transplantation: long-term results of vaccination. *Pediatrics* 1997;99:35-9.
20. Emery VC, Human herpesviruses 6 and 7 in solid organ transplant recipients. *Clinical Infectious disease*; 2001;32:1357-60.

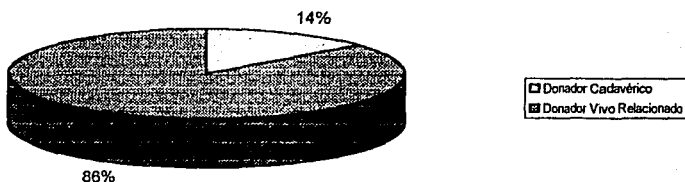
ANEXOS

Tabla 1.

Etiología de IRCT

	Frecuencia	Porcentaje
Uropatía y Displasia	57	41.9
Glomerulopatía	38	27.9
Desconocida	41	30.1
Total	136	100

Gráfica 1. Origen del Injerto



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 2. Causas de Muerte

1 Sepsis por CMV
2 Varicela Hemorragica
3 Cardiovascular
4 Cardiovascular
5 Leiomiomatosis y sepsis
6 Linfoma no Hodgkin

Tabla 3. Infecciones según el tiempo de PO

	Frecuencia	Porcentaje
0-30d	55	20.9
31d-6m	109	41.4
6. O mas	99	37.6
	264	100

Tabla 4. Agentes Infecciosos

	Frecuencia	Porcentaje
Bacteria	79	29.9
Virus	79	29.9
Hongos	13	4.9
Atípicos	8	3
Sin germ	85	32.1
Total	264	100

Tabla 5. Virus

	Frecuencia	Porcentaje
CMV	61	77.2
Varicela-Zoster	8	10.1
Epstein-Barr	4	5.1
Parotiditis	2	2.5
Herpes Simple	2	2.5
Echovirus	1	1.25

Tabla 6. Bacterias

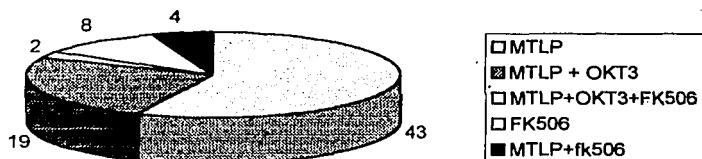
	Frecuencia	Porcentaje
E. Coli	23	29.1
Pseudomonas	15	19
Enterococo	13	16.4
Serratia	8	10.1
Klebsiella	7	8.9
Salmonella	3	3.8
Enterobacter	3	3.8
Bacilo G(-)	3	3.8
Morganella	2	2.5
Estafilococo	1	1.3
Proteus	1	1.3
Total	79	100

Tabla 7. Sitio de Infección

	Frecuencia	Porcentaje
IVU	79	29.9
IVRS	36	13.6
Neumonía	30	11.4
GEPI	13	4.9
Perirenal	5	1.9
SNC	2	0.8
Corazon	1	0.4
Otros	93	35.2
Sin foco	5	1.9
Total	264	100

Tabla 8. Elevación de Creatinina

Rechazo Agudo	81
Nefritis Intersticial	66
Intoxicación	11
Total	263

Grafica 2. Tratamiento antirechazo

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN