

11237

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



**INFECCIONES EN PACIENTES CON TRASPLANTE
DE ORGANO SOLIDO (HIGADO Y RIÑON) EN EL
HOSPITAL DE PEDIATRIA DEL CMN SIGLO XXI**

TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRIA MEDICA

PRESENTA

Dr. Julio Manuel Medina Serrano

Tutor: **Dr. Gustavo Sánchez Huerta**

Colaborador: **Dra. María Eugenia Paniagua Medina**



2005

m 348070



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI .
HOSPITAL DE PEDIATRIA .

**INFECCIONES EN PACIENTES CON
TRASPLANTE DE ORGANO SOLIDO (HIGADO
Y RIÑON) EN EL HOSPITAL DE PEDIATRIA
DEL CMN SIGLO XXI.**



Dr. Héctor Jaime González Cabello



Dra. María Guadalupe Miranda Novales



Dr. Ignacio Guerra Gallo



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

AGRADECIMIENTOS

A Dios: Fuerza intangible, amorosa, generadora de sentimientos nobles.

A mis Abuelos: Rodolfo y Ma de la Luz, en su recuerdo , por su amor y enseñanzas de natural sabiduría

A mi Madre: María Luisa, por su apoyo y amor incondicional.

A mis hermanos: Rosy, Rodolfo, Luis, Francisco y Mónica, porque el destino nos unió en una misma familia.

A mis Maestros: Héctor Jaime González Cabello, Ma. Gpe. Miranda Novales, Gustavo Sánchez Huerta por sus enseñanzas y disciplina, bases para nuestro adecuado desarrollo como médicos.

A mis amigos: Porque siempre estuvieron conmigo en los momentos difíciles

Gracias.

INDICE

Resumen	5
Antecedentes	6
Planteamiento del Problema	10
Justificación	11
Objetivos	12
Material y Métodos	13
Cálculo del Tamaño de Muestra	17
Resultados	18
Discusión	31
Conclusiones	36
Bibliografía	37

RESUMEN.

Medina SJ, Sánchez HG, Paniagua MME. **INFECCIONES EN PACIENTES CON TRASPLANTE DE ORGANOS SÓLIDOS (HÍGADO Y RIÑÓN) EN EL HOSPITAL DE PEDIATRÍA DEL CMN SIGLO XXI.** Pediatría Médica, Infectología y Trasplantes. Hospital de Pediatría CMN "Siglo XXI" IMSS.

Introducción: Las infecciones en pacientes con trasplante de órgano sólido (TOS) se derivan de la complejidad de los procedimientos quirúrgicos que implican así como de la terapia inmunosupresora que requieren. En México se dispone de información limitada respecto al tipo y etiología de las infecciones relacionadas a TOS en población pediátrica.

Objetivo: Cuantificar y describir las infecciones en pacientes trasplantados de órgano sólido (hígado y riñón) en el HPCMNSXXI de enero del 2001 a diciembre del 2004 de acuerdo a:

- a) Tipo de infección.
- b) Momento de la infección (0 a 30 días, 1 a 6 meses y de 6 meses a el 1er año de trasplante).
- c) Agente etiológico.

Material y método:

Diseño: Se realizó un estudio transversal descriptivo en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social **Pacientes:** se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes trasplantados de órgano sólido (Hígado y Riñón) de Enero del 2001 a Diciembre del 2004.

Se revisaron los expedientes y se colectó la información con la finalidad de evaluar: Edad, sexo, Enfermedad de base que amerita el trasplante, tiempo de evolución desde el diagnóstico de la enfermedad primaria y la realización del trasplante, estado nutricional al momento del trasplante, estado serológico del donador (D) y estado serológico del receptor (R), momento de presentación del proceso infeccioso, tipo de infección , microorganismo aislado y tratamiento recibido.

Resultados: Se capturaron 113 expedientes, de 150 esperados para el periodo de estudio comprendido de enero del 2001 a Diciembre del 2004 , 104 (92%) fueron de trasplante renal y 9 (7.9%) fueron de trasplante hepático, 54 pacientes (47.7%) fueron mujeres y 59 pac. (52.2%) fueron hombres, las edades comprendieron de 23 a 199 meses (2 a 16 años), con una mediana de 102.5 meses (8.5 años). Por grupos de edad fueron 2 lactantes (1.7%), 13 preescolares (11.5 %) y 98 escolares y adolescentes (86.7%). Los principales padecimientos que motivaron el trasplante renal fueron: Glomerulonefritis y glomerulopatía que representaron en conjunto el 58.6% de los casos y en trasplante hepático las principales causas fueron Atresia de Vía Biliar , Glucogenosis tipo I y Síndrome de Allagille en el 77.7 % de los casos, el tiempo de espera desde el diagnóstico de la enfermedad principal a la realización del trasplante fue de 6 a 166 meses, con una mediana de 24 meses (2 años), Se presentaron un total de 50 infecciones en 43 de los 104 pacientes con trasplante renal, con un porcentaje de pacientes con infección del 41.3%. y en los pacientes con trasplante hepático se presentaron 6 eventos en 3 pacientes de los 9 captados con un porcentaje de infección del 33.3%. Las principales infecciones encontradas fueron infección de vías urinarias (IVU) en 25 pacientes (24%) de los pacientes con trasplante renal, Enfermedad por Citomegalovirus (CMV) 8 pacientes (6.7%), Peritonitis (5 pacientes, 4.8%), Sepsis (3 pacientes, 2.8 %), Neumonía (1 .96%) , Sepsis con punto de partida en catéter venoso central (3 pacientes, 2.8 %), Infección por Virus BK (2 pacientes, 1.9 %), infección de sitio quirúrgico (ISQ) 1 paciente (.96%) . Las bacterias aisladas con mayor frecuencia fueron *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* con 12 (32.4%) y 3 (8.1%) aislamientos respectivamente, y se presentaron 9 defunciones , 5 en pacientes con trasplante renal y 4 en pacientes con trasplante de hígado. La mortalidad por tipo de trasplante fue del 4.8% en pacientes con trasplante renal y 44.4 % en hepático.

Discusión: en los pacientes con trasplante renal la IVU fue el principal tipo de infección encontrado y en los trasplantados de hígado se encontró la neumonía como principal infección en el primer periodo y en el trasplante renal en el segundo periodo y los principales microorganismos aislados fueron *E. coli* y citomegalovirus

ANTECEDENTES.

En México se realizan trasplantes de órgano sólido (TOS) en población pediátrica desde los años sesenta, llevándose a cabo el primer trasplante de riñón en diciembre de 1967 en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez". (1) En el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional "Siglo XXI" (CMNSXXI) se realizó el primer trasplante de hígado en 1994 (2).

En la medida que la medicina de trasplantes se ha convertido en una opción terapéutica viable para un número mayor de pacientes con insuficiencia orgánica, se ha prestado mayor interés a los elementos que provocan fallo en la viabilidad del órgano trasplantado. Si bien los avances en la técnica quirúrgica, la preservación de órganos y la mejoría en los cuidados postoperatorios han contribuido a incrementar la sobrevida de los injertos (3), las complicaciones infecciosas han contribuido a la morbi-letalidad asociada a este acto quirúrgico. Actualmente la mortalidad a 1 año postrasplante debida a procesos infecciosos es del 5% en trasplante renal y del 10% en trasplante hepático; sin embargo, continúa representando un problema importante como factor relacionado a rechazo del injerto. (3,4,5) .

Los factores que se asocian a la presencia de estos procesos infecciosos en pacientes con TOS son diversos y por su relevancia es importante destacarlos. Dentro de los mas importantes están el grado y tipo de inmunosupresión, integridad de las mucosas y tejidos involucrados, alteraciones metabólicas (hipoglicemia, hipoalbuminemia), coinfecciones (principalmente enfermedades virales), epidemiología local, aspectos técnicos de la cirugía (tiempo de trasplante, tejido desvitalizado, anastomosis), accesos vasculares, intubación endotraqueal y presencia de sistemas de drenaje. (5,6)

Se reconocen 3 tiempos bien definidos en que se desarrollan los procesos infecciosos en el paciente con TOS:

- 1) El primer mes (conocido como periodo perioperatorio temprano),

- 2) Del segundo al sexto mes
- 3) Y del sexto mes en adelante. (6,7,8).

El primer mes se caracteriza por infecciones similares a las que ocurren en pacientes quirúrgicos en general, en incluyen infecciones de la herida quirúrgica por bacterias y hongos, neumonía, infecciones de vías urinarias (IVU), sepsis con punto de partida en catéteres intravasculares, infecciones en sistemas de drenaje de tórax, vía biliar, etc. Los agentes infecciosos mas frecuentes en este periodo son: *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, Enterobacterias (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, etc) y *Candida* sp. Los principales factores que predisponen a las infecciones en este periodo son : Hematomas alrededor de los injertos, linfocitos, trombosis porta, oclusión de la vena hepática, trombosis de la arteria hepática y estenosis biliar. (6,7,8)

El periodo del segundo al sexto mes se constituye en el lapso de mayor riesgo para el desarrollo de infecciones potencialmente graves debido al efecto máximo de la terapia inmunosupresora a consecuencia del tratamiento anti-rechazo, predominando las infecciones ocasionadas por patógenos oportunistas como Citomegalovirus (CMV), *Pneumocystis jiroveci*, especies de *Aspergillus*, de *Nocardia*, *Toxoplasma gondii* y *Listeria monocytogenes*. Además de las infecciones ocasionadas por reactivación de infecciones latentes presentes en el hospedero antes del trasplante (Tuberculosis, histoplasmosis y coccidioidomicosis) (6,7,8).

El tercer periodo que se presenta del sexto mes en adelante se caracteriza por infecciones similares a las observadas en la comunidad; e incluyen infección por el virus de la influenza, IVU, neumonía por neumococo, varicela, etc. Además, existen dos situaciones que predisponen al incremento en la frecuencia y gravedad de las infecciones en este periodo; como son el rechazo agudo que requiere incremento en la terapia inmunosupresora y el rechazo crónico que

requiere de terapia inmunosupresora de mantenimiento, aumentando el riesgo de las infecciones oportunistas ya comentadas (6,7,8).

Por tipo de infección, las de etiología bacteriana son las más frecuentes. En pacientes con trasplante de hígado la incidencia es del 30 al 50% y en más del 80% de los casos ocurren en las primeras 8 semanas (8). En pacientes con trasplante renal la frecuencia es del 50% aproximadamente.

Respecto a las infecciones por hongos, en trasplante de hígado las formas invasivas se presentan en el 1 a 40% de los casos siendo las especies de *Candida* las responsables en un 62-83% y *Aspergillus* en un 1-8%. Entre los principales factores de riesgo documentados para desarrollar este tipo de infecciones están: Tiempo operatorio prolongado, requerimientos transfusionales, anastomosis biliar en "Y" de Roux, retrasplante y complicaciones por sangrado que requieran reintervención quirúrgica. En cuanto a trasplante renal, la frecuencia es menor (5 a 10%). El 90-95% de estas infecciones invasivas por hongos son causadas por *Candida* spp y por lo general se limitan a la vía genitourinaria. La infección diseminada ocurre en menos del 5% de los pacientes. Los factores de riesgo documentados para presentar infección por hongos en este tipo de pacientes son: diabetes, diálisis pretrasplante prolongada, rechazo y uso de tacrolimus como inmunosupresor (9).

Las infecciones virales en pacientes trasplantados de riñón son ocasionadas por citomegalovirus (CMV) en un 30-75% de los receptores (D+/R-), con una mortalidad aproximada de un 5%, El Virus varicela-zoster se ha encontrado ocasionando enfermedad en un 12% de los pacientes, de los cuales hasta 42% presentan enfermedad grave. En cuanto al virus *Epstein Barr* (VEB) la enfermedad linfoproliferativa postrasplante ocurre hasta en un 22 % de los casos. Otros virus que ocasionan enfermedad en paciente trasplantado de riñón en menor proporción son el virus de la influenza, parainfluenza, adenovirus y virus sincicial respiratorio. (3,10, 11).

En la actualidad existen estrategias de profilaxis y terapia pre-emptiva para pacientes que se someten a trasplantes de órgano sólido con el fin de reducir la incidencia de infecciones; sin embargo, estas siguen siendo insuficientes debido a cambios en la microbiología relacionada a este acto quirúrgico (patógenos oportunistas y multirresistentes, etc.) y la disponibilidad de nuevos fármacos inmunosupresores (11, 16) por lo que es muy importante establecer las características de los patógenos que se presentan en el paciente trasplantado en cada hospital.

En México tenemos información limitada en cuanto a tipo de infecciones en pacientes trasplantados de órgano sólido aun y cuando ya se encuentran lineamientos bien definidos para su manejo y la experiencia es cada vez mayor.

En el Hospital de Pediatría del CMN SIGLO XXI se realizan alrededor de 50 trasplantes de riñón y de 4 a 5 trasplantes de hígado al año. Es por esto que es de interés conocer las infecciones mas frecuentes en nuestros pacientes para que en un futuro, se establezcan las medidas profilácticas mas apropiadas a cada caso.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

- 1) ¿Cuál es la frecuencia de infecciones en pacientes con trasplante de órgano sólido (riñón e hígado) en el Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI, durante el primer mes postrasplante, del 2º al 6to mes y del 6to mes al año de trasplantados?

- 2) ¿Cuáles son los agentes etiológicos identificados en estos procesos infecciosos?

JUSTIFICACION.

En el Hospital de Pediatría del CMN SXXI se realizan alrededor de 30-40 trasplantes de riñón y 2-3 de hígado al año. A la fecha se desconoce la frecuencia y tipo de infecciones en este tipo de pacientes, el conocer estos datos permitirá en futuras investigaciones diseñar acciones de salud encaminadas a reducir la incidencia de éstas y proporcionar tratamientos profilácticos adecuados a nuestra unidad.

OBJETIVOS.

Cuantificar y describir las infecciones en pacientes trasplantados de órgano sólido en el HPCMNSXXI de enero del 2001 diciembre del 2004 de acuerdo a:

- a) Tipo de infección.
- b) Momento de la infección (0 a 30 días y 1 a 6 meses y de 6 meses a 1 año postrasplante.)
- c) Agente etiológico.

MATERIAL Y METODOS.

Se revisaron 113 expedientes del Archivo Clínico del Hospital de Pediatría del CMN SXXI de Enero del 2001 a Diciembre del 2004 y se les aplicó el cuestionario previamente establecido, se analizaron los datos en base a tablas y gráficas de frecuencia simples y porcentajes.

Registro Comité Local de Investigación: No. 2005-3603-0054

Lugar: Hospital de Pediatría del CMN SXXI.

Pacientes: Con TOS en el periodo de estudio realizado en la unidad.

Tipo de estudio: Transversal descriptivo

Criterios de Inclusión:

1. Pacientes del HPCMNSXXI.
2. De 1 a 16 años
3. Con trasplante de órgano sólido (TOS) (Hígado y Riñón)
4. Realizado de enero del 2001 a diciembre del 2004.

Criterios de no inclusión:

1. Seguimiento en otra unidad hospitalaria.

Criterios de eliminación:

1. Estudios o expediente incompleto.

Variables.

DO= Definición operativa.

DE= Definición estadística.

Universales:

1. Edad.
 - a. **DO:** Edad en años y/o meses al momento del trasplante.
 - b. **DE:** Cuantitativa discreta (años y/o meses).
2. Sexo.
 - a. **DO:** Genero (Masculino o femenino).
 - b. **DE:** Cualitativa nominal con dos modalidades (masculino ó femenino).
3. Estado nutricional.
 - a. **DO:** Peso para la Edad (P/E), Talla para la Edad (T/E), Peso para la Talla (P/T) e Índice de Masa Corporal para la Edad (IMC/E).
 - b. **DE:** Cualitativa ordinal (Obeso, normal, desnutrido de primero, segundo y tercer grado).
4. Enfermedad de fondo.
 - a. **DO:** Padecimiento que llevó a la falla orgánica motivo del trasplante.
 - b. **DE:** Cualitativa nominal (nombre de la enfermedad).
5. Estado serológico del donador.
 - a. **DO:** Infecciones presentes detectadas por serología en el donador (D).
 - b. **DE:** Cualitativa nominal, (IgG e IgM para CMV, VEB, Toxoplasma, VHS, etc).
6. Estado serológico del receptor.
 - a. **DO:** Infecciones presentes detectadas por serología en el receptor (R).
 - b. **DE:** Cualitativa nominal, (IgG e IgM para CMV, VEB, Toxoplasma, VHS, etc).

Variables de estudio.

7. Momento de la infección.
 - a. **DO:** Momento posterior al trasplante en que se adquiere la infección.
 - b. **DE:** Cualitativa ordinal (de 0 a 30 días , del primer mes a los 6 meses y del 6to mes al 1er año postrasplante).

8. Tipo de infección.
 - c. **DO:** Las definiciones operativas son las correspondientes a las establecidas en el manual de procedimientos de los servicios de Infectología y Trasplantes.
 - d. **DE:** Cualitativa nominal (nombre de la infección).

9. Agente etiológico.
 - a. **DO:** Microorganismo causante de la infección documentado desde el punto de vista microbiológico (cultivo, serología, antigenemia, PCR, etc).
 - b. **DE:** Cualitativa nominal (nombre del microorganismo).

Otras variables:

10. Tratamiento.
 - a. **DO:** Medicamentos inmunosupresores y antimicrobianos utilizados en el paciente.
 - b. **DE:** Cualitativa nominal (nombre del medicamento)

FACTIBILIDAD Y ASPECTOS ETICOS.

Se contó con el nombre y número de afiliación de los pacientes trasplantados, así como el nombre de los donadores proporcionada por el servicio de trasplantes del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, se logró captar los expedientes del Archivo clínico, no presentaron problemas para la recolección de la información.

RECURSOS HUMANOS, FISICOS Y FINANCIEROS.

Se contó con tesista, tutor y equipo de cómputo. No representó gastos mayores ya que se tomó la información a partir de los expedientes clínicos del archivo del hospital.

ANALISIS ESTADISTICO.

Se realizo base de datos en programa Excel (Microsoft Office) y se realizaron reportes en tablas de porcentajes y frecuencias simples.

CALCULO DE TAMAÑO DE MUESTRA.

El estudio fue diseñado para incluir a todos los pacientes trasplantados de órgano sólido (hígado y riñón) en el periodo de estudio señalado. Ante el riesgo de pérdida de expedientes por depuración o por alta de los pacientes por cumplir la mayoría de edad (tomando en cuenta que la mayoría de los trasplantados son escolares y adolescentes), se calculó poder de la muestra para estudio de prevalencia considerando como indicador al factor de riesgo menos probable; así la población total de pacientes fue de 150 y el tipo de infección estimado como menos probable fue infección por hongos (Especies de *Candida*) al cual se le asignó una frecuencia del 2% en trasplante renal, con una mínima aceptable del 1%. Así, con un nivel de confianza del 99%, la cantidad mínima a estudiar de pacientes fue de 90, logrando captar 113 expedientes.

RESULTADOS.

Durante el periodo de estudio se realizaron 150 trasplantes de órgano sólido en el HPCMNSXXI: 138 de riñón y 12 de hígado.

37 expedientes no fueron revisados dado que los expedientes no se encontraron en el archivo clínico y no se cuenta con base de datos en este servicio para saber exactamente el paradero de éstos, se sabe que los pacientes que cumplen la mayoría de edad se trasladan a sus hospitales de zona donde pueden continuar el control como pacientes adultos.

Así, se revisaron los expedientes de 113 pacientes. Ciento cuatro con trasplante renal (92 %) y 9 con trasplante hepático (8 %). Esta muestra tuvo un poder del 99 % respecto a la población de origen.

Estado serológico.

Se recuperó la información serológica completa de 89 binomios donador/receptor (D/R = 69 %) e información parcial de 60 casos mas; para un total de 138 encuestas serológicas.

De 89 pares de muestras, ninguna fue positiva para VIH.

Hubo 65 muestras negativas para HBcAg en el binomio.

Un donador con HBcAg positivo, receptor negativo. No enfermo

Cuarenta y una muestras pareadas fueron negativas para HBsAg.

Setenta y ocho muestras pareadas para HCV, todas negativas; ningún enfermo.

Un receptor de donador cadavérico fue HCV positivo.

Toxoplasma IgG (67 muestras pareadas D/R):

D+ / R- : 23 binomios, no enfermos.

D- / R- : 35 binomios, sin enfermos.

D+ / R+ : 7 binomios, uno con IgM positiva, Receptor positivo . No enfermos.

D- / R+ : Un binomio , 1 paciente con IgM positiva e IgG negativa (R+) no enfermos.

Virus Epstein Barr:

D + / R - : 2 binomios. Sin enfermedad.

D - / R + : 2 binomios. Sin enfermedad.

Citomegalovirus (86 muestras pareadas):

D + / R - : 28 binomios, uno de los donadores con IgM positiva.

D + / R + : 53 binomios, dos receptores IgM positiva,

D - / R + : Tres binomios.

D - / R - : Dos binomios.

TRASPLANTE RENAL

Características de los pacientes.

Las edades de estos 104 pacientes oscilaron de 23 a 192 meses con una mediana de 132. Cincuenta y seis pacientes fueron hombres (53.8 %) y 48 mujeres (46.2 %). Por grupos de edad, 1 fue lactante (0.96 %), 11 preescolares (10.5 %), 56 escolares (53.8 %) y 36 adolescentes (33.6 %).

Las causas de insuficiencia renal en los pacientes trasplantados se presentan en la tabla 1. El tiempo de evolución desde el momento del diagnóstico a la realización del trasplante fue de 6 a 166 meses, con una mediana de 24.

Tabla 1. Causas de insuficiencia renal en 104 pacientes con trasplante renal.
Hospital de Pediatría C.M.N. "Siglo XXI"
De Enero del 2001 a Diciembre del 2004.

Diagnóstico	Número	%
Glomerulonefritis crónica	48	46.1
Glomerulopatía	13	12.5
Hipoplasia renal	8	7.7
Reflujo vesico-ureteral	6	5.8
Valvas ureterales	5	4.8
Oxalosis	3	2.8
Glomeruloesclerosis focal y segmentaria	3	2.8
Otras	18	17.3
TOTAL	104	99.8

Todos los pacientes recibieron un esquema profiláctico preoperatorio considerado como adecuado así como esquema inmunosupresor. Los inmunosupresores utilizados fueron metilprednisolona, ciclosporina, azatioprina, micofenolato, tacrolimus, sirolimus, rapamicina y anticuerpos monoclonales.

Infecciones.

De los 104 pacientes trasplantados, 43(41.3 %) presentaron de 1 a 3 procesos infecciosos. El porcentaje de pacientes con infección mostró una tendencia ascendente a lo largo del periodo de estudio (tabla 2).

Tabla 2. Pacientes con trasplante renal e infección según el año de presentación.
Hospital de Pediatría C.M.N. "Siglo XXI"
De Enero del 2001 a Diciembre del 2004.

Año	Número de pacientes trasplantados	Número de pacientes con infección	Porcentaje
2001	22	5	22.7
2002	17	6	35.2
2003	30	14	46.6
2004	35	18	51.4
TOTAL	104	43	41.3

Los 43 pacientes presentaron un total de 50 infecciones. La distribución según periodo de presentación y año es la que se muestra en la tabla 3. Como puede verse, el periodo en que se presenta el mayor número de infecciones es el comprendido entre 1 y 6 meses postrasplante con 27 (52.9 %)

Tabla 3. Infecciones por periodo y año en 104 pacientes con trasplante renal.
Hospital de Pediatría C.M.N. "Siglo XXI"
De Enero del 2001 a Diciembre del 2004.

Año	0 – 30 días (%)	1 a 6 meses (%)	> 6 meses (%)	TOTAL (%)
2001	3 (33.3)	5 (55.5)	1 (11.1)	9 (18)
2002	4 (44.4)	2 (22.2)	3 (33.3)	9 (18)
2003	0 (0)	10 (83.3)	2 (16.6)	12 (24)
2004	8 (30.1)	9 (45)	3 (14.3)	20 (40)
TOTAL	15 (30)	26 (52)	9 (18)	50 (99.9)

Se muestra una tendencia a mayor frecuencia de infecciones en los años recientes aunque habra que hacer notar que existen menos captación de expedientes en el principio del estudio y quizás a los cambios en la terapia inmunosupresora.

Tabla 4. Infecciones mas frecuentes por año en 104 pacientes con trasplante renal.

Hospital de Pediatría C.M.N. "Siglo XXI"
De Enero del 2001 a Diciembre del 2004.

Infección	2001			2002			2003			2004			Total
	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	
Infección Vías Urinarias	0	4	1	0	1	3	0	6	1	3	5	1	25
Enfermedad por CMV	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	2	7
Peritonitis	0	0	0	0	0	0	2	2	0	1	0	0	5
Sepsis relacionada a catéter	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	3
Sepsis	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	3
Infección por Virus BK	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	2
Infección sitio quirúrgico	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2
Herpes zoster	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Gastroenteritis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
Neumonía	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1

A. 0 a 30 días

B. 1 a 6 meses

C. Mas de 6 meses

La tabla 5 muestra los microorganismos que se identificaron en los 51 procesos infecciosos que se presentaron. Veinticuatro microorganismos fueron recuperados a partir de urocultivo, 6 a través de hemocultivo (4 de catéter y 2 se vena periférica), 5 en líquido de diálisis, 2 por cultivo por punción aspiración y el resto por otros métodos como cultivo de punta de catéter, secreción bronquial y coprocultivo.

En 3 pacientes con enfermedad por CMV el diagnóstico se estableció por serología y en 4 por antigenemia (Ag pp65) Los 2 pacientes con infección por virus BK se identificaron por biopsia. El paciente con herpes zoster fue diagnosticado por clínica.

Los pacientes con infección recibieron 1 a 4 antimicrobianos para cada evento con una duración de los esquemas de 3 a 21 días, con una mediana de 14. Los antimicrobianos usados se presentan en la tabla 6.

Tabla 5. Microorganismos identificados en 43 pacientes con trasplante renal e infección.

Hospital de Pediatría C.M.N. "Siglo XXI"
De enero del 2001 a Diciembre del 2004

Microorganismo	Número identificaciones	%
Escherichia coli	12	32.4
Klebsiella pneumoniae	3	8.1
Klebsiella oxitoca	1	2.7
Serratia marcescens	1	2.7
Otras enterobacterias	1	2.7
Staphylococcus aureus	2	5.4
Estafilococos coagulasa negativa	5	13.5
Enterococcus faecium	1	2.7
Candida albicans	1	2.7
Citomegalovirus	7	18.9
Virus BK	2	5.4
Herpes zoster	1	2.7
TOTAL	37	99.9

Tabla 6. Antimicrobianos usados en 104 pacientes con trasplante renal e infección.

Hospital de Pediatría C.M.N. "Siglo XXI"
De enero del 2001 a Diciembre del 2004

Antimicrobiano	Número pacientes	%
Cefepime	2	2.1
Cefotaxima	23	24.7
Ceftazidima	1	1
Dicloxacilina	3	3.2
Imipenem	2	2.1
Meropenem	1	1
Vancomicina	5	5.3
Amikacina	24	25.8
Ciprofloxacina	17	18.2
Aciclovir	2	2.1
Ganciclovir	11	11.8
Amfotericina B	1	1
Fluconazol	1	1
TOTAL	93	99.3

Por último, durante el periodo de estudio se registraron 5 defunciones, 4 de ellas (80 %) en pacientes con infección. La asociación entre estas defunciones y el proceso infeccioso no pudo ser establecida en este estudio.

TRASPLANTE HEPATICO

Características de los pacientes.

Se estudiaron 9 pacientes con trasplante hepático cuyas edades comprendieron de 24 a 156 meses con una mediana de 96. Tres pacientes fueron hombres (33.3 %) y 6 mujeres (66.6 %). Por grupos de edad, hubo 1 lactante (11.1 %), 2 preescolares (22.2 %), 5 escolares (55.5 %) y 1 adolescente (11.1 %).

Las causas de insuficiencia hepática en los pacientes trasplantados se presentan en la tabla 1. El tiempo de evolución desde el momento del diagnóstico a la realización del trasplante fue de 36 a 156 meses, con una mediana de 84.

Tabla 1. Causas de insuficiencia hepática en 9 pacientes con trasplante hepático.
Hospital de Pediatría C.M.N. "Siglo XXI"
De enero del 2001 a Diciembre del 2004

Diagnóstico	Número	%
Atresia De la vía biliar	3	33.3
Glucogenosis tipo 1	2	22.2
Síndrome de Allagille	2	22.2
Hepatitis por virus B	1	11.1
Cirrosis criptogénica	1	11.1
TOTAL	9	99.9

Al igual que los pacientes con trasplante renal, todos recibieron un esquema profiláctico preoperatorio considerado como adecuado así como esquema inmunosupresor. Los inmunosupresores utilizados fueron metilprednisolona,

ciclosporina, azatioprina, micofenolato, tacrolimus, sirolimus, rapamicina y anticuerpos monoclonales.

Infecciones.

En los 9 pacientes trasplantados, 3 de ellos (33.3 %) presentaron de 1 a 3 procesos infecciosos para un total de 6 eventos. En ninguno de los años estudiados hubo un predominio de infecciones. La distribución según periodo de presentación y año es la que se muestra en la tabla 2. Como puede verse, el periodo en que se presenta el mayor número de infecciones es el comprendido entre 0 y 30 días con 5 episodios (80 %).

Tabla 3. Infecciones por periodo y año en 9 pacientes con trasplante hepático.
Hospital de Pediatría C.M.N. "Siglo XXI"
De enero del 2001 a Diciembre del 2004

Año	0 – 30 días (%)	1 a 6 meses (%)	> 6 meses (%)	TOTAL (%)
2003	1 (100)	0	0	1 (16.6)
2004	4 (80)	1 (20)	0	5 (83.4)
TOTAL	5 (83.3)	1 (16.7)	0	6 (100)

Las infecciones mas frecuentes por año y momento de presentación se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. Infecciones mas frecuentes por año en 104 pacientes con trasplante hepático.

Hospital de Pediatría C.M.N. "Siglo XXI"
De enero del 2001 a Diciembre del 2004

Infección	2003			2004			Total
	A	B	C	A	B	C	
Neumonía	2	0	0	1	0	0	3
Sepsis	0	0	0	1	0	0	1
Absceso del lecho quirúrgico	0	0	0	1	0	0	1
Enfermedad por Citomegalovirus	0	0	0	0	1	0	1
TOTAL	2	0	0	3	1	0	6

A. 0 a 30 días

B. 1 a 6 meses

C. Mas de 6 meses

La tabla 5 muestra los microorganismos que se identificaron en los 9 procesos infecciosos que se presentaron. Dos microorganismos fueron recuperados a partir de secreción bronquial, uno de cultivo de material de absceso y una levadura de hemocultivo (central y periférico).

La infección por CMV fue evidenciada por serología (IgM positivo) y confirmada con antigenemia, se desconoce el estado serologico del donador y el diagnóstico de uno de los procesos neumónicos se apoyó en el resultado de crioaglutininas.

Tabla 5. Microorganismos identificados en 6 infecciones en pacientes con trasplante hepático.
Hospital de Pediatría C.M.N. "Siglo XXI"
De enero del 2001 a Diciembre del 2004

Microorganismo	Número identificaciones	%
Escherichia coli	1	16.6
Streptococcus mitis	1	16.6
Candida parapsilosis	1	16.6
Citomegalovirus	1	16.6
Mycoplasma pneumoniae	1	16.6
Sin identificación	1	16.6
TOTAL	6	100

Los pacientes con infección recibieron 1 a 3 antimicrobianos por cada evento con una duración de los esquemas de 3 a 24 días, con una mediana de 14. Los antimicrobianos usados se presentan en la tabla 6.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

Tabla 6. Antimicrobianos usados en 3 pacientes con trasplante hepático e infección.

Hospital de Pediatría C.M.N. "Siglo XXI"
Febrero 2003 – Enero 2005

Antimicrobiano	Número pacientes	%
Cefepime	1	7.7
Cefotaxima	2	15.4
Cefuroxima	1	7.7
Imipenem	1	7.7
Piperacilina / Tazobactam	1	7.7
Eritromicina	1	7.7
Amikacina	3	23
Ganciclovir	1	7.7
Amfotericina B	1	7.7
Fluconazol	1	7.7
TOTAL	13	100

Por último, durante el periodo de estudio se registraron 4 defunciones, ninguna de ellas en los pacientes con infección quienes fallecieron prácticamente posterior al trasplante.

DISCUSION

La medicina de trasplantes ha experimentado importantes avances en los últimos años; las técnicas quirúrgicas se perfeccionan y las estrategias para evitar el rechazo son cada vez más efectivas. Sin embargo, las infecciones siguen siendo una complicación frecuente, lo cual ocasiona un importante incremento en la morbi-letalidad. El conocimiento de estos eventos infecciosos en pacientes con trasplante de órgano sólido es importante y es un parámetro indispensable para diseñar las estrategias profilácticas pertinentes y apropiadas a cada unidad hospitalaria.

En este estudio se evaluaron 113 pacientes, de un total de 150 con trasplante de órgano sólido en el periodo que comprendió el estudio, cantidad que resultó representativa con un poder del 99.9%. Las pérdidas se debieron a expedientes depurados o bajas por mayoría de edad, momento en que son referidos a otras unidades hospitalarias.

Como puede observarse, la mayor parte de los pacientes con trasplante renal fueron escolares y adolescentes. Mientras que los niños que recibieron trasplante hepático tuvieron edades que comprendieron desde la etapa de preescolar. Esta tendencia es la esperada ya que la sobrevida asociada a cada una de las fallas orgánicas cuando son manejadas solamente con medidas de soporte es diferente; siendo peor el pronóstico de pacientes con insuficiencia hepática.

Es de llamar la atención que el tiempo de espera de trasplante sigue siendo prolongado en nuestra unidad (2 años), lo que pone de manifiesto la necesidad de impulsar los programas de donación de órganos. Además, bajo estas circunstancias, la morbilidad es mayor dado el deterioro progresivo del paciente.

La relevancia de describir las infecciones que se presentan en pacientes que reciben TOS se destaca ya que los estudios sobre este fenómeno en pacientes pediátricos son limitados y por lo general este grupo de edad se estudia en conjunto con adultos. Además de que en México no se tiene conocimiento de estudios que describan este fenómeno.

En nuestra serie encontramos una frecuencia general de infección del 41.3% en trasplante renal y del 33% en trasplante hepático. Si bien es preciso especificar por tipo de infección y momento, esta frecuencia es similar a la reportada en la literatura ⁽⁵⁾.

En esta serie, solo el 70% de los pacientes tuvieron un abordaje serológico completo en el binomio donador-receptor. La incertidumbre en el 30 % restante de pacientes puede ser peligrosa ya que esto implica un riesgo no contemplado (30 %) de desarrollar complicaciones infecciosas potencialmente graves.

En esta serie no encontramos infecciones por *Toxoplasma gondii*, primero porque son más frecuentes en pacientes con trasplante de bloque cardio-torácico que en aquéllos que reciben trasplante de hígado y riñón. Y segundo, porque la mayoría

de los pacientes recibieron como parte de su esquema profiláctico postrasplante Trimetoprim-Sulfametoxazol (TMP/SMZ).

Por el momento, no podemos precisar la participación del virus de *Epstein Barr* dada la escasa cantidad de muestras analizadas; sin embargo, su frecuencia muy probablemente sea subestimada en esta serie, debido a que los estudios complementarios necesarios no son realizados en todos los pacientes.

Un punto donde hay plena concordancia con lo reportado en la literatura mundial es respecto a las infecciones por Citomegalovirus.

CMV es el principal virus que causa infección en los pacientes con TOS, con una incidencia reportada de 8 al 32 % (5, 10, 19). La condición D+/R- se encontró en el 32.5 % de los pacientes con serología completa, siendo esta la de mayor riesgo para enfermedad.

En esta circunstancia hubo 2 pacientes (7.1 %) enfermos. En 53 binomios el perfil serológico fue D+/R+, resultando en tres enfermos. En otros 3 enfermos el perfil serológico no fue delimitado. Es de llamar la atención que según estas cifras, nuestra población presenta un menor riesgo de enfermedad por CMV. El hecho de que de los 8 pacientes detectados con infección sintomática por CMV en el estudio, 7 correspondieron a trasplantados de riñón y uno a trasplante de hígado, hace pensar que son un grupo de mayor riesgo, esta afirmación debe ser debidamente confirmada. La antigenemia (Ag pp65) fue positiva en 5 de los 8 pacientes (50%), y en 3 no se encontró registro alguno. El empleo generalizado

de métodos de escrutinio mas apropiados como antigenemia (Ag pp65) y PCR permitirá una mejor comprensión del perfil epidemiológico de la infección por CMV en nuestros pacientes.

Por tipo de trasplante es de notar que los pacientes con trasplante renal tuvieron una frecuencia ascendente de infecciones, ya que los porcentajes fueron de 22.7 % en el 2001 a 54.3 % en el 2004. Las causas de este fenómeno escapan a los objetivos de este estudio pero sin duda deben ser revisadas.

El hecho de que el mayor número de infecciones en pacientes con trasplante renal se presente entre el primero y el sexto mes descarta la posibilidad de una mala técnica quirúrgica como explicación del porcentaje ascendente de infecciones. De cualquier modo, debe ponerse especial atención al número de infecciones que se presentaron durante el primer mes, que son reflejo de la calidad de atención que estos pacientes reciben.

Las infecciones bacterianas tienen una incidencia de hasta un 47% en los pacientes trasplantados de riñón (5), frecuencia similar a la encontrada en este estudio que fue del 42%. La Infección de Vías Urinarias fue la principal infección bacteriana con una frecuencia del 24%, lo que representa una frecuencia mayor comparada con lo reportado en los Estados Unidos donde la frecuencia no es mayor del 17% en los primeros 6 meses postrasplante (17).

Otras infecciones bacterianas como peritonitis, sepsis e infecciones relacionadas a líneas vasculares, mostraron tendencias similares a lo reportado por la literatura.

Los microorganismos encontrados en pacientes con trasplante renal son los esperados para esta condición. Con un predominio de Gram negativos sobre Gram positivos y con una frecuencia baja de levaduras. Así, los esquemas de profilaxis deben considerar esta situación tal y como actualmente están diseñados.

En los pacientes con trasplante hepático se encontró predominio del género femenino, el tiempo de espera para realizarse el trasplante fue mayor y la principal patología por la cual se realizó el trasplante fue la atresia de vías biliares.

En cuanto a las infecciones; tal y como era esperado, predominaron las de origen bacteriano y en el primer periodo postrasplante, lo que concuerda con lo establecido en otras series.

Ya se destacó que solo se reportó una infección viral por CMV; esta en el segundo periodo. En este tipo de pacientes es esperado hallar mayor proporción de infecciones bacterianas y por hongos pero se cuenta con pocas infecciones documentadas quizá porque de los 9 pacientes encontrados, 4 fallecieron prácticamente posterior al trasplante.

CONCLUSIONES

1. La frecuencia general de infecciones reportadas es del 41.5%, por tipo de trasplante: 41.3% para los trasplantados de riñón y del 33.3% para los trasplantados de hígado.
2. La Infección de Vía Urinaria fue la principal infección bacteriana encontrada en los pacientes con trasplante renal y la Infección sintomática por Citomegalovirus la principal infección viral .
3. Los agentes etiológicos encontrados con mayor frecuencia fueron *Escherichia coli* y Citomegalovirus.
4. El segundo periodo (Primero a sexto mes) postrasplante fue el periodo de mayor frecuencia de infecciones en los trasplantados de riñón y el primer periodo (1er mes) en los trasplantados de hígado.
5. Las infecciones encontradas en pacientes pediátricos con TOS en nuestro hospital son similares a las reportadas en la literatura mundial.

BIBLIOGRAFÍA.

- 1.- Gordillo-Paniagua G. Reflexiones en torno al trasplante renal de niños. Bol Med Hosp Infant Mex 1997;54:609-13.
- 2.- Caltenco-Serrano R., Coria-Lorenzo J., Gómez Barreto D., Rodríguez R.S. Infecciones en trasplante en pediatría. Parte I. Infecciones bacterianas y fúngicas en órgano sólido. Bol Med Hosp Infant Mex 2001;58:537-64.
- 3.- David M Simon, MD, PhD, and Stuart Levin, MD; Infectious complications of solid organ transplantations. Infect Dis Clin N Am 2001;15(2): 521-49.
- 4.- Josefina Alberú Gómez et al ; Enfermedades infecciosas en receptores de trasplantes, Ed McGraw-Hill Interamericana, 1998, Capitulo 2, pags. 11-21.
- 5.- David R Snyderman; Epidemiology of infections after solid organ transplantation. Clin Infect Dis 2001;33(suppl 1):S5-8
- 6.- Rubin HR, Schafner A, Speich R. Introduction to the Immunocompromised Host Society Consensus Conference on Epidemiology, Prevention, Diagnosis, and Management of Infection in Solid-Organ Transplant Patients. Clin Infect Dis 2001; 33 (Suppl 1): S1-4
- 7.- Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ transplant recipients. N Engl J Med 1998;338:1741-1751.
- 8.- William L. Keough, MD, MS, Marian G. Michaels, MD, MPH; Infectious complications in pediatric solid organ transplantation. Pediatr Clin N Am 2003;50(6):1451-69.
- 9.- Nina Singh, MD; Fungal infections in the recipients of solid organ transplantation. Infect Dis Clin N Am 2003;17(1): 113-34.
- 10.- Van der Bij,Wim; Speich, Rudolph; Management of Cytomegalovirus Infection and Disease after Solid-Organ Transplantation. Clin Infect Dis 2001;33(suppl 1): S33-7.
- 11- Nina Singh, MD; Impact of current transplantation practices on the changing epidemiology of infections in transplant recipients. Lancet Infect Dis 2003;3(3):156-61
- 12.- Rosemary Soave; Prophylaxis strategies for solid organ transplantation. Clin Infect Dis 2001;33(suppl 1): S26-31.

- 13.- Avery Robin K; Ljungman; Prophylactic Measures in the Solid-Organ Recipient before Transplantation. Clin Infect Dis 2001;33(Suppl 1):S15-S21.
- 14.- Paya Carlos V.; Prevention of Fungal and Hepatitis Virus Infection in Liver Transplantation. Clin Infect Dis 2001;33(Suppl 1):S47-52.
- 15.- Aranda-Verástegui, Francisco;et al. Efectividad de la terapia anticipada con ganciclovir en receptores de trasplante renal de alto riesgo (R-/D+) para desarrollo de enfermedad por citomegalovirus . Rev Invest Clin 2002;54(3): 198-203.
- 16.- Husain Shaid and Nina Singh; The Impact of Novel Immunosuppressive Agent on Infections in Organ Transplant Recipients and the Interactions of These Agents with Antimicrobials. Clin Infect Dis 2002; 35: 53-61.
- 17.- Abbott Kevin C., Swanson S. John, Richter Erich R. et al; Late urinary tract infection after renal transplantation in the United States. Am J Kidney Dis 2004; 44(2):353-362
- 18.- Smith Stephen R. MD, Butterly David W MD, Barbara D Alexander and Greenberg Arthur MD. Viral Infections After Renal Transplantation. Am J Kidney Dis 2001;37(4):659-676.
- 19.- Benfield Mark R. MD. Current status of kidney transplant: update 2003. Pediatr Clin N Am 2003;50:1301-34.