

11230

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
"IGNACIO CHAVEZ"

"BACTERIEMIA EN TRASPLANTE RENAL"

T E S I S D E P O S G R A D O
PARA OBTENER EL TITULO DE:
SUBESPECIALIDAD EN NEFROLOGIA
P R E S E N T A :
DR. CARLOS GRACIDA OSORNO



TUTOR: DR. FRANCISCO E. RODRIGUEZ CASTELLANOS
ASESOR: DR. GABRIEL ISRAEL SOTO NIETO

MEXICO, D.F.

SEPTIEMBRE 2005

350161



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.

Bacteriemia en trasplante renal

NUMERO DEFINITIVO:

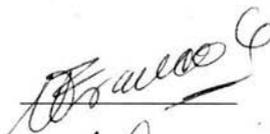
DIRECTOR DE ESEÑANZA:

DR. JOSÉ FERNANDO GUADALAJARA BOO



JEFE DEL DEPARTAMENTO DE NEFROLOGIA:

DRA. MARTHA FRANCO GUEVARA



TUTOR DE TESIS:

DR. FRANCISCO E. RODRIGUEZ CASTELLANOS



ASESOR DE TESIS:

DR. GABRIEL ISRAEL SOTO NIETO



ALUMNO:

DR. CARLOS GRACIDA OSORNO



SUBDIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

Universidad Nacional Autónoma de México

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Bacteriemia en trasplante renal

Tesis que para obtener el grado de

Especialista en nefrología

Presenta

Carlos Gracida Osorno

Tutor:

Dr. Francisco Rodríguez Castellanos

Co tutores:

Dr. Gabriel Israel Soto Nieto

Dr. Eduardo Mancilla Urrea

Dr. Eduardo Rivera Martínez

Dra. Martha Franco Guevara

México, D.F. 2005

Agradecimientos

Quiero agradecer a mi esposa Danira por su apoyo incondicional y por los momentos inolvidables que me ha hecho vivir durante esta aventura que compartimos día a día juntos, por que cada día a su lado es un sueño del que no quiero despertar. Te amo.

A mis padres a quienes debo todo lo que soy, y me han dado una fuente inexorable de valores con los que puedo avanzar sin temor a equivocarme.

A mi hermana Lulú quien hace de cada tarde de convivencia una lección de cariño y unión, conjunto a Rodrigo que me sorprende de manera grata con el pasar del tiempo.

A mi familia comenzando por Mami que es el pilar de confianza y paciencia, tías (Lulu, Vicky, Tere), tíos (Jorge, Máx., Héctor), primos (Sandra, Rocio, Marisol, Liliana, Héctor, Miguel Ángel), que me han hecho saber que todo se encuentra en casa.

A mis amigos Ramón y Alma, Lenin y la pecera, Alejandro, Alma y Brenda, José, Lupita que comparten su vida con profunda fraternidad y me han hecho sentir lo que es el valor de una sonrisa.

A mis compañeros residentes, sobre todo Maribel, Cantú y Vladimir, con quienes pase momentos que me acompañaran por siempre.

A mis maestros, los verdaderos doctores (F. Rodríguez, H. Pérez-Grovas, Gabriel Soto. E. Mancilla, M.Franco, J.P. Herrera) que me han mostrado un camino humano y de entrega en esta profesión tan bella.

Y finalmente a un gran Maestro del que aprendí que todo se puede si la mente así lo dispone; yo se que esta en un mejor mundo, mirando lo que dejo sembrado en nosotros:

El amor a la ciencia. Gracias Dr. Jaime Herrera.

Índice

Agradecimientos

Resumen	7
1. Antecedentes	8-19
2. Justificación.....	20
3. Pregunta de investigación.....	21
3. Objetivos	22
3.1 Generales	22
3.2 Específicos.....	22
4. Material y métodos.....	23
5. Definición operacional de las variables.....	24
6. Análisis estadístico.....	25
7. Resultados	26-29
8. Discusión	30-37
9. Conclusiones	38
10. Bibliografía.....	39-44
11. Relación de figuras y tablas.....	45-52

Resumen

En el mundo mueren de falla renal crónica entre 80 a 100 pacientes por millón de habitantes/año; la mejor opción de tratamiento es el trasplante, sin embargo pueden existir complicaciones, destacando las infecciones. Existe poca información acerca de bacteriemia en trasplante renal y la identificación de factores que influyen en la mortalidad. El presente estudio buscó ampliar la investigación al respecto. **Material y métodos:** Se seleccionaron todos los pacientes trasplantados de riñón, que presentaron un episodio de bacteriemia entre enero de 1990 a diciembre de 2004 en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” y se realizó una revisión de los expedientes. **Resultados:** Se presentaron un total de 98 episodios en un total de 74 pacientes, la mayoría de manera tardía (más de 6 meses), el 51% ocurrió en hombres, 17.3 % fueron diabéticos, 37.8% eran hipertensos, 82.7 % en hemodiálisis, 15.3% en diálisis peritoneal. El foco de infección fue urinario en 52%, gastrointestinal 15.3%, respiratorio 5.1% y el germen más frecuentemente aislado fue *E. coli* (31.6 %). Durante el seguimiento (media 28 meses) ocurrieron 31 muertes (31.6 %), de estas 18.3 % fueron relacionadas a la bacteriemia. El análisis multivariado mostró que el tener ventilación mecánica ($p < 0.005$) es un factor de mortalidad. El análisis de supervivencia es desfavorable en caso de tener ventilación mecánica (Long Rank 38 con $p < 0.0005$) y un foco de infección primario diferente al urinario (Long Rank 7.31 $p < 0.006$). **Conclusión:** La ventilación mecánica es un factor de riesgo para mortalidad relacionada con la bacteriemia y la presencia de un foco infeccioso diferente al urinario debe considerarse como pronóstico desfavorable. El foco de infección en la mitad de los casos es urinario y el germen más frecuentemente aislado fue *E. coli*.

Antecedentes

La evolución natural de muchas enfermedades renales es hacia la insuficiencia renal crónica progresiva ¹, que suele evolucionar en periodos de tiempo variable, (en promedio no inferiores a 15 años) a la insuficiencia renal crónica terminal. Se acepta que en cualquier país del mundo mueren de falla renal crónica entre 80 a 100 pacientes por millón de habitantes por año si no se incorporan a un programa de diálisis y/o trasplante renal ².

El tratamiento dialítico puede efectuarse con hemodiálisis o diálisis peritoneal, sin embargo en muchos casos existe dificultad para la remoción de solutos, lo que disminuye la eficiencia como método de sustitución de la función renal; además el costo es muy elevado, lo que hace difícil para los pacientes y para las instituciones mantener un programa de hemodiálisis/diálisis peritoneal crónico. Tanto lo costoso del procedimiento como para mejorar la calidad de vida del paciente, lo más indicado es el trasplante renal. Una vez realizado el trasplante pueden existir complicaciones. En primer lugar dependiendo de la compatibilidad, el trasplante puede ser bien tolerado, o cursar con episodios de rechazo agudo y crónico que pueden llevar a la pérdida del injerto. En segundo lugar y no menos importante es la prevención y el tratamiento adecuado de infecciones que se presentan; este aspecto se encuentra determinado tanto por la exposición a patógenos potenciales como por la inmunosupresión que requieren los pacientes para evitar rechazo, que contribuyen a la susceptibilidad a infecciones ^{3,4}.

En cuanto a la exposición, puede ocurrir desde el inicio del trasplante cuando el paciente se encuentra hospitalizado, o bien en la comunidad, obligando al paciente a hospitalizarse.

^{3,4}. En la comunidad los pacientes pueden tener contacto reciente o remoto con potenciales patógenos que incluyen principalmente virus respiratorios y patógenos que provienen de alimentos (*Salmonella sp*, *Campylobacter jejuni*), sin descartar la exposición comunitaria a organismos restringidos geográficamente (*Mycobacterium tuberculosis*, *Histoplasma capsulatum*, etc) ^{6,7}. La inmunosupresión amplifica los efectos de estas infecciones, así como infecciones por patógenos de la flora normal, oportunistas o bacterias, virus y hongos que en condiciones normales no producen infecciones, o estas son localizadas (Ej. citomegalovirus, virus VK, cándida), incrementando el riesgo de invasión tisular, diseminación y superinfección ^{3,4}.

En lo que respecta al nivel de inmunosupresión, este se encuentra determinado en cada paciente por varios factores (tabla 1). En primer lugar, la dosis, duración y secuencia temporal con la que los medicamentos inmunosupresores son administrados debe considerarse, pues estos medicamentos son los responsables directos del grado de inmunosupresión; es muy fácil que la inmunosupresión sea inadecuada, por lo que debe evaluarse de manera frecuente. Además recientemente, varios nuevos agentes inmunosupresores han sido introducidos en la terapéutica del paciente trasplantado (tabla 2). Estos compuestos son más potentes, más específicos en sus efectos, o producen menos efectos colaterales. En general de estos agentes deprimen la inmunidad mediada por células, sin embargo también pueden inducir una disminución en la respuesta de los anticuerpos; el resultado de la depresión de inmunidad mediada por células lleva a un incremento en la susceptibilidad a infecciones por patógenos intracelulares (Ej. *Toxoplasma gondii* y herpes virus), esta situación es similar a lo que sucede con el virus de inmunodeficiencia humana (HIV), sin embargo en contraste con este grupo de pacientes,

los receptores de trasplante renal se encuentran mas inmunosuprimidos de manera inicial y progresivamente disminuye la inmunosupresión conforme transcurre el tiempo, cuando la evolución del trasplante es satisfactoria.

Tabla 1. Factores que afectan el estado de inmunosupresión en pacientes trasplantados

Terapia inmunosupresora: dosis, duración y secuencia temporal
Deficiencia inmune subyacente: enfermedad autoinmune
Integridad de la barrera mucocutanea : catéter , superficie epitelial
Tejidos desvitalizados, colecciones de fluidos
Neutropenia, linfopenia
Condiciones metabólicas
Uremia
Malnutrición
Diabetes
Alcoholismo con cirrosis
Infección con virus inmunomoduladores
Citomegalovirus
Virus de Epstein Barr
Virus de hepatitis B y C
Virus de inmunodeficiencia humana

En segundo lugar, se encuentran la presencia de anormalidades metabólicas, como la malnutrición proteica, uremia, hiperglucemia, (con las que habitualmente cursa el paciente en diálisis) y la presencia de daño en las barreras mucocutaneas (con perdida de anticuerpos al interrumpir su continuidad), ejemplo de esto son líneas intravenosas tubos endotraqueales, catéteres urinarios, catéteres peritoneales y toracicos, que se requieren en los pacientes en hemodiálisis y diálisis peritoneal.

Tercero, la presencia de virus que deprimen la inmunidad como citomegalovirus, Epstein Barr o HIV que aumentan el grado de inmunosupresión³. En ocasiones los pacientes pueden ser portadores o presentan mínima sintomatología hasta que la enfermedad se encuentra en estadios avanzados.

Tabla 2. Agentes Inmunosupresores usados en trasplante de órganos sólidos

Agente	Mecanismo de acción	Comentarios
Prednisona	Modulados hacia la baja de linfocitos y función de macrófagos, impide otros aspectos de la respuesta inflamatoria	Causa mayor de pérdida de hueso post-trasplante; efectiva inhibición Células T y macrófagos
Azatioprina	Inhibe la proliferación celular, interfiriendo con la síntesis de DNA	Se asocia a leucopenia
Ciclosporina	Bloquea la activación de células T por el Receptor calcineurina, inhibe la producción (IL2, IFN- γ , etc.)	Los niveles elevados se asocian con uso fluconazol, itraconazol ,y ketoconazol, nefro y neurotoxicidad
Tacrolimus	Mismo que para ciclosporina	Substituto de otro agente inmunosupresor
Ciclofosfamida	Disminuye la proliferación de linfocitos	Efecto desconocido en Infecciones oportunistas
Micofenolato de mofetil	Inhibe deshidrogenasa IMP, supresión selectiva de la proliferación de linfocitos T y B	
Metrotexate	Bloquea la proliferación del ciclo celular	Similar a ciclofosfamida
Ac. monoclonales OKT3	depleta células T: disminuye la función de células T vía el complejo CD3	Efectos adversos incluye fiebre escalofríos y otros efectos adversos relacionados con TNF- α

Globulina antilinfocítica	Depleta linfocitos
Globulina anti-timocítica	Repleta células T; inhibe activación células T
Irradiación total linfoide	Inhibe el desarrollo de respuesta primaria específica del antígeno

Ref 37 *IL-2, Interleucina 2, IFN- γ , interferon gamma, TNF- α , factor de necrosis tumoral.

En lo que respecta al tipo de agente patógeno esperado, se han descrito varias clasificaciones; la mas utilizada en la actualidad se basa en el tiempo de presentación de la infección debido a que se comparten factores de riesgo relacionados a evento quirúrgico e inmunosupresión. Con base a ello se clasifican tres periodos: el primer mes, de uno a seis meses y posterior a seis meses ⁸ (Fig. 1).

Durante el primer mes posterior al trasplante mas del 95% de las infecciones están dadas por bacterias y hongos en la herida quirúrgica, acceso vascular, tubo endotraqueal o catéter de drenaje. Estas infecciones son comparables a las observadas en pacientes no inmunosuprimidos en quienes se realizo una cirugía de características similares.

Durante el periodo de 1-6 meses después del trasplante, se observan con mayor frecuencia 2 clases de infecciones: infecciones causadas por virus que disminuyen la inmunidad e infecciones por patógenos oportunistas como: *Pneumocystis carinii*, *Listeria monocytogenes* y *Aspergillus*.

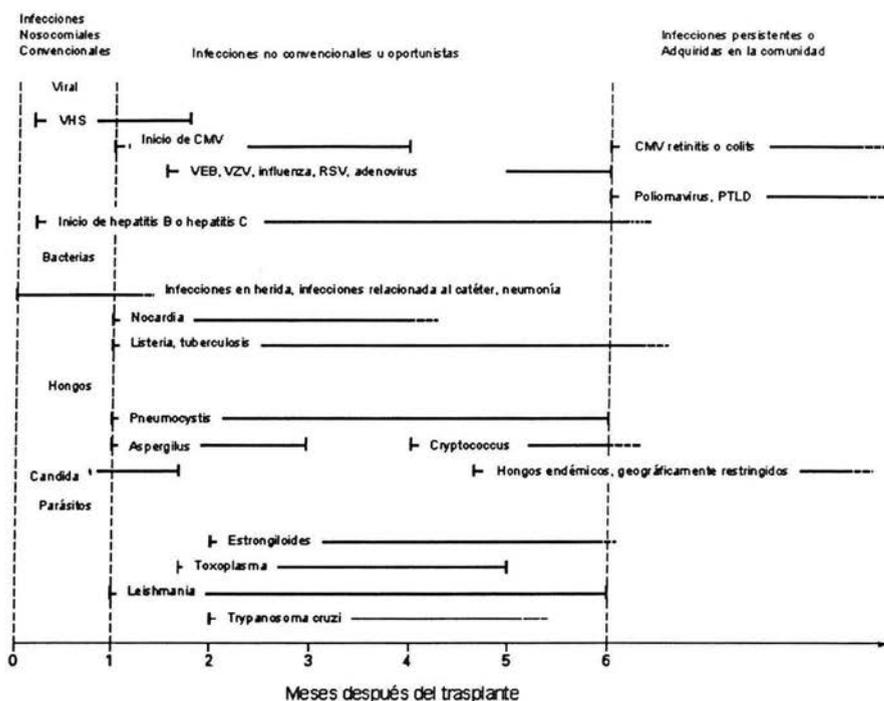


Figura 1 Secuencia usual de infecciones después de trasplante de órganos. Excepciones a la secuencia usual de infecciones después de trasplante sugiere la presencia de exposición epidemiológica inusual o excesiva inmunosupresión. VHS denota virus de herpes simple, CMV citomegalovirus, VEB virus de Epstein Barr, VZV virus de varicela zoster, RSV virus sincitial respiratorio, y PTLD enfermedad linfoproliferativa post-trasplante. Cero indica el tiempo en que se efectuó el trasplante. Las líneas sólidas indican el periodo más común para el inicio de la infección; las líneas continuas y flechas indican el periodo de riesgo continuo a niveles reducidos. Adoptada de Rubin et al.⁸

En el periodo tardío (mas de 6 meses) la población puede dividirse en otros tres grupos: 1) mas de dos tercios de los pacientes trasplantados tienen buenos resultados con el trasplante y tiene riesgo primario de infecciones adquiridas en la comunidad principalmente virus respiratorios; 2) 10 a 15 % de los pacientes trasplantados sufren infección viral crónica (principalmente virus de hepatitis B y C), que progresan inexorablemente a disfunción terminal del órgano y/o cáncer cuando no se administra un tratamiento antiviral efectivo; 3) finalmente 5 a 10% tiene pobre función del injerto y reciben para ello inmunosupresión

excesiva, lo que hace que este grupo tenga un alto riesgo de infección, particularmente por agentes oportunistas como: *Cryptococcus neoformans*, *P. carinii* y *Listeria monocytogenes* 9.

Al revisar la diversas etiologías infecciosas en el paciente con trasplante de órgano sólido las predominante son las dadas por bacterias, con variaciones de acuerdo al órgano sujeto a intervención; así, las infecciones bacterianas ocurren en 33 a 68% de los pacientes con trasplante hepático, 21 a 30 % de trasplante de corazón, 35 en páncreas, 47 % en riñón y 54% de pulmón; es conveniente mencionar que la severidad de las infecciones varía entre las diversas poblaciones ³⁷. (tabla 3).

Tabla 3. Incidencia de enfermedad infecciosa en receptores de trasplante de órgano sólido

Tipo de infección	Incidencia de infección (%) en pacientes recibiendo:				
	Hígado	Riñón	Corazón	Pulmón Corazón pulmón	Páncreas Páncreas- Riñón
Bacteriana	33-68	47	21-30	54	35
CMV	22-29	8-32	9-35	39-41	50
HSV	3-44	53	1-42	10-18	6
VZV	5-10	4-12	1-12	8-15	9
Cándida sp.	1-26	2	1-5	10-16	32
Hongo Micelial	2-4	1-2	3-6	3-19	3
<i>P. carinii</i>	4-11	5-10	1-8	15	

Ref: 37

Los tipos de infecciones bacterianas observadas en trasplante de órganos sólidos se pueden clasificar como sigue: 1) relacionados con la cirugía de trasplante o sus complicaciones técnicas; 2) los relacionados con hospitalización prolongada (Ej. infecciones nosocomiales; 3) los relacionados con el tratamiento inmunosupresor (Ej. meningitis por *L. monocytogenes*) y 4) los que ocurren meses después del trasplante, cuando el paciente inmunosuprimido ha regresado a su vida normal (Ej. neumonía adquirida en la comunidad)³¹.

En cuanto a infección bacteriana y trasplante renal se ha descrito una incidencia que varía de 28 a 90% posterior al egreso hospitalario³². Múltiples factores, incluyendo la insuficiencia renal, estado nutricional inadecuado, disminución en el flujo urinario a través del uroepitelio, oportunidades de sepsis provenientes de accesos de diálisis, diabetes mellitus concomitante y/o enfermedad renal poliquística contribuyen al aumento de incidencia; por otra parte, el porcentaje de contaminación de riñón cadavérico puede ser tan alto como 25%³². Una consideración aparte merece el trasplante simultáneo de riñón con páncreas, ya que el drenaje vesical aumenta el riesgo de digestión enzimática de la capa de glucosaminoglicanos que se encuentra en el urotelio, el aumento de pH urinario dado por la secreción exocrina pancreática y la glucosuria subyacente en el paciente diabético favorece la infección bacteriana urinaria en los receptores con trasplante combinado de páncreas-riñón³³.

En cuanto a los patógenos, los más frecuentemente reportados son, los que causan infecciones en tracto urinario como: Enterococo, Estafilococo y *P. aeruginosa*, además de

bacterias gram negativas ³². Se ha descrito que un periodo prolongado de hemodiálisis antes del trasplante y una cateterización vesical prolongada son factores de riesgo de infección de vías urinarias; en cambio los niveles altos de creatinina y la cateterización vesical son factores de riesgo para infección de herida quirúrgica ³⁴. Debido a que las infecciones en tracto urinario pueden ser asintomáticas y ocurren en ausencia de leucocituria, el diagnóstico clínico debe basarse en un alto índice de sospecha y urocultivos rutinarios.

Una de las condiciones infecciosas de etiología bacteriana con mayor relevancia clínica en el trasplante, en lo que a mortalidad respecta, es la bacteriemia. El primer reporte en la literatura es el de Wagener y cols. ¹¹ que estudia un total de 125 episodios de bacteriemia o fungemia en 16 receptores de corazón, 26 de riñón y 70 de hígado con un monitoreo prospectivo durante 1 año; de manera inicial, encontraron que los receptores de corazón e hígado presentaron infecciones más severas al tiempo de la bacteriemia y tuvieron el episodio más temprano posterior a la cirugía. En cuanto a mortalidad, esta se presentó dentro de los 14 días posteriores al inicio de la bacteriemia en un 33% de los receptores de corazón, 24 % de los receptores de hígado y 11% de los receptores de riñón; el riesgo de muerte se asoció con la severidad de las condiciones subyacentes del receptor de trasplante y el origen de la bacteriemia. En lo que se refiere al agente microbiológico *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter* tuvieron una mortalidad de 47% y 63% respectivamente y estuvieron asociadas a falla del antibiótico profiláctico de manera perioperatoria. Con este trabajo los autores identifican: 1) La importancia de la bacteriemia en el paciente trasplantado y 2) La emergencia de *P. aeruginosa* y *Enterobacter* como especies con alta morbi-mortalidad en el periodo postoperatorio inmediato.

Posteriormente Moreno y cols.¹², efectuaron un estudio prospectivo que incluyó 131 bacteriemias y 5 fungemias, 75 de ellas se presentaron en 62 pacientes con trasplante de riñón de un total de 568 trasplantes (11%) y 63 en 54 pacientes con trasplante de hígado de un total de 185 trasplantes (29%); aquí nuevamente la prevalencia de bacteriemia fue mayor en trasplante de hígado. Alrededor del 50 % de las bacteriemias reportadas ocurrieron durante el primer mes post-trasplante en ambos grupos. Los microorganismos aislados fueron *Estafilococo sp.* (21 en trasplante de riñón y 30 en trasplante hígado); *Enterococo sp* (9 y 5 respectivamente), enterobacterias (12 en cada grupo), *Pseudomonas sp* (14 y 6 respectivamente), *Cándida* (2 y 3 respectivamente). En la población estudiada 17 pacientes fallecieron (14 con trasplante de hígado y 3 con trasplante de riñón), la mayoría de infecciones en hígado por patógenos gram negativos, sin diferencia en riñón. Los autores concluyen que: 1) La incidencia de bacteriemia y mortalidad es mas alta en los pacientes con trasplante hepático. 2) El *Estafilococo dorado* es el germen mas frecuente en ambos tipos de trasplante y 3) Los gérmenes gram negativos causan alta mortalidad en trasplante de hígado.

Dentro del mismo rubro, Miemois-Foley y cols.¹³, buscaron determinar los factores de riesgo de bacteriemia dentro del primer mes posterior a trasplante renal; se obtuvieron 35 casos y 123 controles, con una prevalencia en su población de 3.5%. Los casos tuvieron una mayor frecuencia de terapia sustitutiva de la función renal con hemodiálisis previo al trasplante (71% vs 43%) y experimentaron mas episodios de rechazo agudo (46 vs 20%) que los controles; en el análisis se encontró una interacción aditiva con rechazo agudo y hemodiálisis (frecuencia de 10 % de bacteriemia cuando ambas condiciones se encontraba

presentes). La mortalidad dentro de los 2 meses seguimiento fue mayor en los casos que en los controles (14% vs 1%), que retornaron con mas frecuencia a diálisis (23% vs 4 %). Los autores demuestran que el presentar bacteriemia durante el periodo postoperatorio inmediato puede traer severas consecuencias tanto para la supervivencia del injerto como del paciente.

Finalmente Lin y cols.¹⁴ estudiaron 60 hemocultivos obtenidos de 43 pacientes en la población de Taiwan con trasplante renal, de ellos el 76.7% ocurrieron 6 meses posterior al trasplante; 73.3% de los microorganismos aislados fueron bacilos gram negativos, *E. coli* constituyo el 27.7% de los agentes etiológicos y fue el patógeno más frecuentemente encontrado, en 50 % de los episodios, el tracto urinario fue el sitio de infección primaria. La mortalidad de la serie fue el 16 %. El riesgo de muerte fue superior si la bacteriemia ocurría primariamente en otro sitio diferente a vía urinaria (27.6 vs 6.7%) y posterior a pulso con metilprednisolona (33.3 vs 12.5%). Los autores concluyen que se deben realizar estudios de manera local en búsqueda de tratamientos específicos de acuerdo a los microorganismos aislados, ya que los resultados diferían de los reportados previamente.

En cuanto al tratamiento debe ser específico al agente causal, guiado con antibiograma, además de ello, se ha reportado que el trimetoprim con sulfametoxazol administrado en forma profiláctica reduce la incidencia de infecciones bacterianas del tracto urinario (24 infecciones vs 54 en pacientes que recibieron placebo posterior a trasplante renal ($P < 0.005$) y bacteriemia (1 vs 9 $P < 0.01$)³⁵.

Ante las diferencias de mortalidad reportadas en los estudios de bacteriemias anteriormente expuestos, la variedad de agentes patógenos encontrados en cada comunidad y la diversidad de condiciones comorbidas asociadas, los diversos autores sugieren el realizar estudios en búsqueda de factores de riesgo en cada población para realizar un abordaje específico; es importante la información proporcionada por estudios con características locales ya que la exposición a agentes patógenos es diferente en cada comunidad, este es uno de los objetivos del presente estudio.

Justificación

Con el paso del tiempo existen nuevos retos en el manejo del paciente con trasplante renal, con los nuevos tratamientos inmunosupresores se ha disminuido una de sus principales complicaciones como lo es el rechazo agudo, sin embargo la frecuencia de infecciones no se ha reducido y en ciertas series se identifica un aumento en la incidencia. La bacteriemia amerita un estudio rápido y certero, por lo que la mayor información que se tenga al respecto implicara una mejor atención preventiva y la selección de condiciones sujetas a manejo más agresivo. Existe poca información acerca de bacteriemia en trasplante renal y la identificación de factores que influyen en la mortalidad. El presente estudio pretende ampliar la investigación al respecto incluyendo la identificación de los agentes causales en nuestra población.

Preguntas de investigación:

En pacientes con trasplante renal:

- 1.- ¿Cuales son las características que presentan los pacientes con bacteriemia?
- 2.- ¿Que factores de riesgo para mortalidad presentan estos pacientes?
- 3.- ¿Que agentes infecciosos son causantes de bacteriemia?

Objetivos

General

- 1.- Identificar las características que presentan los pacientes con bacteriemia
- 2.- Analizar que factores de riesgo para mortalidad presentan estos pacientes
- 3.- Identificar los agentes infecciosos causantes de bacteriemia

Específicos

- 1a.- Revisar la base de datos de los Servicio de Microbiología y de Nefrología del Instituto Nacional de Cardiología y seleccionar los casos sujetos a estudio.
- 1b.- Revisar los expedientes seleccionados con una base de datos de variables previamente establecida
- 2a.- Seleccionar los factores considerados de riesgo para mortalidad
- 2b.- Analizar los factores de riesgo con base al modelo estadístico
- 3a.- Revisar la base de datos de microbiología en búsqueda de los agentes causales de bacteriemia

Material y métodos

Se reviso las base de datos de los laboratorios de Microbiología y de Nefrología que incluyen todos los hemocultivos con resultado positivo realizados entre enero de 1990 a diciembre de 2004 en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

Se seleccionaron todos los pacientes trasplantados durante el periodo de tiempo descrito, que presentaron un episodio de bacteriemia con aislamiento del germen en el hemocultivo y se realizo un revisión de los expedientes en forma física y archivados en microfilm con el fin de obtener la siguiente información: edad, sexo, etiología de insuficiencia renal, diabetes mellitus, hipertensión arterial, tratamiento sustitutivo previo (hemodiálisis o diálisis peritoneal), infección por virus de hepatitis B y/o C, fecha de trasplante, numero de HLA que compartía, tipo de donador (vivo relacionado, vivo no relacionado, cadáver), número de trasplante renal, tiempo de trasplante a inicio de bacteriemia, laboratorios séricos (creatinina post-trasplante y durante la bacteriemia, BUN, hemoglobina, leucocitos, plaquetas), tratamiento inmunosupresor, rechazo previo a bacteriemia (dos semanas), uso de metilprednisolona (1 gr por 3 días consecutivos) y/o OKT3, perdida del injerto, ventilación mecánica (dos semanas posterior a aislamiento de hemocultivo), causa de muerte, origen y etiología de agente infeccioso, uso de tratamiento no específico previo, recidiva de infección.

El origen de la bacteriemia se decidió en base al juicio clínico y el crecimiento del mismo microorganismo en sangre y otro espécimen, la mortalidad fue definida dentro de los 14 días posterior a aislamiento de hemocultivo, la perdida del injerto se indico en caso de reinicio de tratamiento sustitutivo de la función renal de manera permanente.

Definición operacional de las variables

Bacteriemia: Fiebre asociada a 2 o mas cultivos sanguíneos obtenidos por el mismo microorganismo obtenidos de en diferente ocasión o en la misma ocasión en diferentes sitios.

Fungemia: Fiebre asociado a 1 cultivo sanguíneo con crecimiento de hongo

Bacteriemia recurrente: Presencia de cultivos sanguíneos positivos por el mismo microorganismo responsable del episodio temprano ocurrido mas de un mes después de completar el tratamiento completo para la bacteria original.

Muerte relacionada: Cada caso se valoro de acuerdo a las circunstancias de la muerte, con la revisión de los registros disponibles hechos por lo médicos responsables en ese momento

Mortalidad total: Fallecimiento que ocurrió en algún tiempo durante el curso de la hospitalización o posterior por cualquier circunstancia.

Análisis estadístico

Se realizó análisis descriptivo con sus medidas de dispersión en las variables estudiadas. Los cálculos de mortalidad se realizaron con el paquete estadístico SPSS versión 10.0, se utilizó Chi cuadrada y prueba exacta de Fisher's de dos sentidos de acuerdo al número de evento encontrados, y prueba de t no pareada para las variables continuas. Se realizó análisis univariado y en caso de tener significancia estadística se procedió a hacer análisis multivariado de regresión de Cox. Se estableció como significativa una p menor a 0.05.

Resultados

Se presentaron un total de 98 episodios de bacteriemias en un total de 74 pacientes con edades comprendidas entre 15 y 79 años (media, 38.6 ± 13.8). De todos los episodios de bacteriemia el 51% (50/98) ocurrió en hombres (fig 2), 17.3 % fueron diabéticos (17/98) (fig 3), 37.8% eran hipertensos (37/98). El tratamiento sustitutivo correspondía 82.7 % (81/98) a hemodiálisis, 15.3% (15/98) a diálisis peritoneal y 1 paciente no tuvo sustitución de la función renal previo al trasplante (fig 4). La etiología de la insuficiencia renal fue desconocida en el 60.2 % de los casos (59/98), el resto de las causas describen en la fig 5.

El porcentaje de virus de hepatitis B fue de 12.2% (12/98), hepatitis C 23.5% (23/98) y ambos tipos 4.1 % (4/98) (fig 6).

En cuanto al parentesco el 68.4 % (67/98) corresponde a vivo relacionado, 18.4% (18/98) a no relacionado y 11.2% (11/98) a cadáver; (fig 7) en la población estudiada el 62.2 % compartían 1 HLA (61/98) y 5.1 % 2 HLA (5/98).

El año en que mas eventos de bacteriemia se presentaron fue en 1996 con 15.3 %, el resto de la distribución en años se muestra en la fig 8.

Se administró terapia de inducción solamente a un paciente a base anticuerpos monoclonales. La terapia inmunosupresora administrada fue base de prednisona, ciclosporina y azatioprina en 41.8% de los casos en resto se muestra en la fig 9.

Los valores de laboratorio en la bacteriemia indicaron un rango de hemoglobina de 4 a 18 mg/dl (media, 11.14 ± 3.5), leucocitos 1600 a 10 900/mm³ (media, 5800 ± 2466), plaquetas 11 a 832 mil ($235, \pm 163$), creatinina 0.74 a 20 mg/dl (media, 3.8 ± 3.8), BUN 10-180mg/dl (53 ± 40).

En cuanto al tiempo en que se presentó la bacteriemia el 21.4% fue durante el primer mes (21/98), del 2° a 6° mes 13.3 % (13/98), 6° a 1 año 10.2 % (10/98), mas de 1 año 55.1% (54/98).

Una historia de rechazo previo a la bacteriemia estuvo presente en 11.3 % (11/98), con terapia a base de metilprednisolona en todos los casos, tres de ellos además recibieron OKT3; posterior a la bacteriemia se presentaron 4 eventos de rechazo, todos ellos con tratamiento a base de metilprednisolona, se utilizó OKT3 en solo un evento.

Se documento perdida del injerto en 24.4 % de los pacientes durante su seguimiento con los registros de las consultas, de los cuales 12 casos se presentaron de manera concomitante con la bacteriemia. Durante el seguimiento se inicio terapia de sustitución de la función renal a base de hemodiálisis en 16 de los casos y en 6 más con diálisis peritoneal.

El foco de infección de la bacteriemia fue de origen urinario en 52% (51/98), gastrointestinal 15.3% (15/98) respiratorio 5.1% (5/98), catéter para hemodiálisis 8.2% (8/98), piel 6.1% (6/98), cardiaco 1% (1/98) y desconocido 11.2% (11/98).

En un número de 49% (48/98) recibieron tratamiento previo no específico.

De acuerdo al germen aislado en el 31.6 % de los episodios fue *E. coli* (31/98), seguido de *S. aureus*, *Salmonella sp. E. cloacae*, *K. pneumoniae* con 6.1% por germen (6/98); *S. epidermidis*, *Estafilococo coagulasa negativo*, *Pseudomona aureginosa* con 5.1 % por germen (5/98), respectivamente, el resto de gérmenes se reportan en la fig 10 y 11.

Análisis mortalidad

Durante el seguimiento (media 28 meses) se presentaron un total de 31 muertes (31.6 %), además de cuatro casos en quienes se desconoce su evolución por perdida en el seguimiento (4.1%). De estas muertes 18.3 % del total de casos (18/98) se consideraron relacionados a evento infeccioso (fig 12).

El análisis no paramétrico con chi cuadrada mostró diferencias estadísticamente significativas al asociar mortalidad relacionada con diversas condiciones clínicas como lo son: año en que sucedió la bacteriemia (mayor número de casos en 1996) ($p \leq 0.01$), hemodiálisis previa al trasplante en comparación con diálisis peritoneal ($p \leq 0.01$), tratamiento sustitutivo subsecuente con hemodiálisis que con diálisis peritoneal por falla del injerto ($p \leq 0.001$), ventilación mecánica en comparación con respiración espontánea ($p \leq 0.0001$), y foco respiratorio en comparación con el resto de los focos infecciosos ($p \leq 0.0001$).

Foco urinario en comparación con otros focos infecciosos ($p \leq 0.001$), y bacteriemia por *E.coli* en comparación con el resto de microorganismos aislados ($p \leq 0.03$) presentaron menor mortalidad en comparación con los que no tuvieron esta condición

Al realizar análisis de riesgos con las condiciones mencionadas anteriormente se encontró un OR de 4.4 (2.8-6) con el uso de ventilación mecánica y de 2.7 (0.96 a 4.4) con la presencia de foco respiratorio.

En el análisis univariado de riesgos con las condiciones mencionadas anteriormente, mostró significancia en el tratamiento previo con hemodiálisis ($p < 0.05$) y el tener ventilación mecánica ($p < 0.005$) como factor predictor de mortalidad.

El análisis de supervivencia de Kaplan-Meier mostró que el pronóstico era desfavorable en caso de tener ventilación mecánica (Long Rank 38 con $p < 0.0005$) y en el caso de presentar un foco de infección primario diferente al urinario (Long Rank 7.31 $p < 0.006$) (fig 13-14)

Al realizar el análisis multivariado de regresión de Cox con los factores de riesgo para muerte obtenido con análisis univariado se identificó únicamente como significativo el tener ventilación mecánica ($p < 0.005$, IC 4-41) (tabla 5).

Discusión

De todos los episodios de bacteriemia en nuestra población 51% fueron en hombres, este porcentaje fue similar al estudio de Lin y cols. con trasplantes de riñón con bacteriemia ¹⁴, en el que encontraron una relación de 56 % en hombres, frecuencias similares ocurre en poblaciones con alto riesgo como con cáncer y quimioterapia (hombres 56%) Livio y cols. ¹⁵.

En nuestro estudio 17.3 % de los eventos fueron en diabéticos, cifra similar a la encontrada por Lin y cols. ¹⁴ en la que 18.3% fueron diabéticos; esto es superior a lo reportado en la población general de Dinamarca ¹⁶, en donde se analizaron los eventos de bacteriemia presentados durante 10 años, encontrándose que el 10 % de los casos ocurrieron en población diabética.

En nuestra población el 37% eran hipertensos debido a la alta prevalencia de la enfermedad en esta población mexicana; existen pocos reportes de prevalencia de hipertensión y bacteriemia; sin embargo en el estudio de Liapsis ¹⁷ que se enfocó al efecto de estatinas en mortalidad por bacteriemia, se encontró un porcentaje de 46 % de hipertensos, sin embargo los casos seleccionados tomaba estatinas y tenían enfermedad cardiovascular subyacente por lo la prevalencia de hipertensión aumenta en comparación con la población general por lo que no es muy representativo.

El tratamiento sustitutivo previo al trasplante correspondió 82.7 % a hemodiálisis, 15.3% a diálisis peritoneal; en cambio, el estudio de Miemois-Foley ¹³ enfocado a la detección factores de riesgo de bacteriemia en el primer mes posterior a trasplante renal, se encontró que el 71% de los casos reciben hemodiálisis como tratamiento sustitutivo. Al respecto Passalacqua y cols. ¹⁸ reporto en su estudio que existe un incremento de infecciones (67 %) con el uso de diálisis peritoneal, sin embargo en su serie la etiología es debida a agentes que colonizan la piel, contrario a lo que muestra nuestro estudio. Es conveniente mencionar que en nuestro centro hospitalario el tratamiento con hemodiálisis es el principal método de sustitución de función renal previo al trasplante, contrario a las estadísticas del país (DP 80 % de los pacientes).

La etiología de la insuficiencia renal fue desconocida en el 60.2 % de los casos, esto debido a que al llegar a nuestro centro de atención la gran mayoría de lo pacientes cuentan con deterioro avanzado de la función renal y sin antecedentes de patologías previas, lo que hace difícil el diagnostico etiológico. Esto es muy frecuente en la mayoría de las unidades de hemodiálisis.

El porcentaje de bacteriemias concomitante con virus de hepatitis B fue de 12.2% y hepatitis C 23.5%, no existen reportes en la literatura de bacteriemias asociada con el virus de la hepatitis.

En cuanto al tipo de trasplante el 68.4 % corresponde a donador vivo relacionado, 18.4% a donador vivo no relacionado y 11.2% a donador cadavérico, esto va de acuerdo con la casuística del tipo de trasplante que se realiza en nuestro hospital. Al respecto Ramos y

cols. ¹⁹ describió en un hospital de Maryland un mayor número de infecciones en pacientes con donación de cadáver sin que esto repercutiera en el pronóstico de la infección.

En la población estudiada el 62.2 % compartían 1 haplotipo HLA (61/98) y 5.1 % 2 HLA (5/98), no se tienen reportes de asociación de bacteriemia en relación con HLA, aunque podríamos sugerir que al haber una menor compatibilidad la inmunosupresión sería mayor, lo que aumentaría el factor de riesgo de infección.

Se administró terapia de inducción a solamente dos pacientes de la muestra analizada, uno de ello a base anticuerpos monoclonales y en el otro caso plasmaféresis, ante lo anterior no es posible hacer una comparación la repercusión de la inducción en cuanto a asociación con bacteriemia o infección.

La terapia inmunosupresora administrada a los pacientes fue a base de prednisona, ciclosporina y azatioprina en 41.8%, el esquema propuesto en trasplante renal varía en la literatura, por lo que su comparación es difícil.

La biometría hemática, la creatinina sérica y el BUN mostraron gran heterogeneidad en pacientes con bacteriemia, se realizaron conversiones a escala logarítmica, sin embargo la dispersión fue muy alta, no observándose asociaciones o correlaciones.

En cuanto al tiempo en que se presentó la bacteriemia el 21.4% fue durante el primer mes, lo que contrasta con el estudio de Lin y cols. ¹⁴ en que reporta 3.3% y por el contrario Moreno y cols. ¹² reporta 50% durante el primer mes, así como Nielsen y cols. ²⁰ registra la

mayoría de sus eventos durante los primeros tres meses; en contraste con esta diversidad hallazgos, se encuentran resultados similares del 6º mes en adelante; Lin y cols.¹⁴ mostró un 77 % de episodios, lo que fue similar con lo observado en nuestra población, en la que se encontró un 65% en el mismo periodo.

Una historia de rechazo previo a la bacteriemia estuvo presente en 11.3 %, con terapia a base de metilprednisolona en todos los caso; esto es menor a lo observado por Lin y cols.¹⁴ quien reporta un 65% en sus casos, Oh y cols.²¹ describieron una mayor incidencia de infecciones posterior a la administración con OKT3 sin embargo en nuestro estudio no se documento tal hallazgo, esto probablemente debido a que solo 3 pacientes recibieron el tratamiento con anticuerpos.

Se documento una perdida de 24 % del injerto durante su evolución, de estos casos 12 se asociaron con la bacteriemia; Lin y cols.¹⁴ al respecto reporta un disfunción en el injerto de 28% sin embargo no especifica si su población permaneció en terapia sustitutiva posterior al evento y no se tienen reportes al en otras series.

El foco de principal de infección de la bacteriemia en nuestro estudio fue de origen urinario en 52% de los casos, este porcentaje esta de acuerdo con lo reportado por Nielsen y cols.²⁰ (65%), Lin y cols.¹⁴ (50%), este aspecto de acuerdo con Burgos-Calderón²², esta dado por un incremento en la susceptibilidad a la invasión dado por la uremia y agentes inmunosupresores, la presencia de catéter vesical, la falla en el cierre durante la técnica quirúrgica, la mayor susceptibilidad de la vejiga dada por la anuria prolongada previa al trasplante; Tolkoff-Rubin y cols.²³ sugieren además, que la anatomía y función del riñón

así como las vías urinarias se encuentra alterada de manera crónica, lo que implica una pérdida de la efectividad en la movilización de los mecanismos de defensa primarios, (Ej función fagocítica e inmune) lo que condiciona un mayor número de infecciones.

En relación al germen aislado, en el 31.6 % de los episodios se trató *E. coli*, seguido de *S. aureus*, *Salmonella sp.* *E. cloacae*, *K. pneumoniae* con 6.1% por bacteria. En la serie estudiada por Lin y cols.¹⁴ encuentra de manera similar como principal microorganismo a la *E. coli* con 26 % de frecuencia seguido de *S. aureus*, *K pneumoniae*, *Salmonella sp* y *Pseudomonas aeruginosa* con 8.3% por germen. Ante lo anterior podemos mencionar que los principales gérmenes aislados en la población con trasplante renal y bacteriemia son similares con cambios pequeños en la frecuencia de ciertos patógenos de acuerdo al medio como lo es el *Acinetobacter baumannii* que no fue aislado en ninguna muestra de nuestra serie, mientras que fue documentado en 11 % de la población de Lin y cols.¹⁴; los autores refieren que este microorganismo es un problema de su medio hospitalario, no encontrando durante la revisión en la literatura otros estudios que lo mencionen.

El porcentaje de microorganismos gram negativos en nuestros pacientes fue de 63 %; Lin y cols.¹⁴ reporto en sus casos un 73%. En cambio en la población general, existen dos estudios, el de Morduchowicz y cols.²⁴ que encontró un porcentaje superior de gram negativos y Liapsis y cols.¹⁷ quien refiere un el porcentaje similar a nuestra serie 63%; que esta dado en su mayoría por germen *E. coli* como se observo en nuestra serie. Es importante mencionar que se ha obtenido aislamiento polimicrobiano en 5% de los casos lo que es similar a lo observado por Lin y cols.¹⁴.

Mortalidad

Durante el seguimiento ocurrieron un total de 31 muertes (31.6 %) y como se menciona en los resultados en cuatro casos se desconoce su evolución por pérdida del paciente (4.1%). La mortalidad aunque elevada para pacientes con insuficiencia renal, se ha descrito en otros estudios, en donde se refiere una mortalidad estandarizada 14 veces superior a la población general durante el primer año posterior al trasplante y 4 veces superior a la población general, por año de seguimiento ²⁵, esto se puede explicar por la mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovasculares, diabetes mellitus, etc., entre otros en esta población.

De estas muertes 18.3 % del total de casos (18) se consideraron relacionados a evento infeccioso; estas muertes se tomaron en cuenta para el análisis de los resultados. En estudios previos la mortalidad encontrada por bacteriemia fue de 11% en el grupo de Wagener y cols. ¹¹; 5 % en el estudio de Moreno y cols. ¹², 14 % en los casos de Miemois-Foley ¹³ y finalmente 16 % en la casuística Lin y cols. ¹⁴. Esto indica que nuestra población cuenta con una incidencia de mortalidad mas elevada que lo reportado, sin embargo hay que tomar en cuenta que este estudio tiene un mayor seguimiento de la población estudiada (media de 28 meses).

En cuanto a las diferencias encontradas con mortalidad se encontró mayor número de casos con hemodiálisis, tanto como posterior al trasplante. A respecto, Arend y cols. ²⁵ estudio mortalidad por todas las causas en trasplantados renales y no encontró diferencia en la

mortalidad relacionada con el tipo de tratamiento sustitutivo previo al trasplante. Passalacqua y cols.¹⁸ tampoco encuentra diferencias en el tratamiento sustitutivo previo al trasplante, sin embargo posterior al mismo observó una mayor morbilidad en los pacientes con diálisis peritoneal sin que esto afectara la mortalidad. Los resultados en nuestro estudio deben interpretarse con reserva, debido a la menor proporción de pacientes con diálisis peritoneal que se incluyeron y por el menor tamaño de la población estudiada.

Como era de esperarse, en nuestro estudio en nuestro estudio se encontró una mayor mortalidad en el grupo con ventilación mecánica, con significancia en el análisis multivariado. Este aumento en la mortalidad por la respiración asistida se ha descrito en diversas series como en la de Lin y cols.¹⁴, y Mrazova y cols.²⁶, puesto que la ventilación implica un mayor estado de gravedad, el riesgo de muerte también es mayor. Además tener un foco infeccioso respiratorio implicó mayor mortalidad, al respecto se ha descrito que la infección pulmonar es la forma más común de invasión tisular encontrada en pacientes trasplantados, como lo refiere Fishman y cols.¹⁰, lo que apoya el uso de técnicas diagnósticas y de tratamiento agresivo a este tipo de pacientes^{3,4}.

Por otra parte se ha descrito que en los pacientes diabéticos existe una alteración en la inmunidad celular, lo que se debe a una disfunción de los leucocitos polimorfonucleares, particularmente en presencia de acidosis, se observa afección en la adherencia de leucocitos, menor quimiotaxis y baja fagocitosis²⁷⁻²⁹, además se alteran los sistemas antioxidantes involucrado en el sistema bactericida³⁰. En nuestro estudio al igual que en el de Lin y cols.¹⁴ en trasplantados y en la población abierta con bacteriemia al igual que Thomsen y cols.¹⁶ no se observaron diferencias en mortalidad; en cambio Arend y cols.²⁵

solo encontró una relación entre mortalidad general y diabetes, (RR 2.4, IC 1.2-4.9) mas no con infecciones concomitantes.

El foco infeccioso de origen urinario y la bacteriemia por *E. coli* representaron una menor mortalidad en comparación con los que no tuvieron esta condición. A este respecto Lin y cols.¹⁴ encontraron una relación similar, Tolkoff-Rubin y cols.²³ han descrito que las infecciones posteriores a los primeros tres meses de trasplante son de carácter mas benigno, esto corresponde al tiempo de presentación de la mayoría de bacteriemias observadas en nuestra serie.

Conclusiones

Las bacteriemias ocurren en proporción similar con respecto al género, predominantemente en sujetos con tratamiento sustitutivo con hemodiálisis previo al trasplante y la mayoría se presentan de manera tardía en la evolución del trasplante (mas de 6 meses).

La ventilación mecánica es un factor de riesgo para mortalidad relacionada con la bacteriemia y la presencia de un foco infeccioso diferente al urinario debe considerarse como pronostico desfavorable.

El foco de infección en la mitad de los casos es urinario y el germen mas frecuentemente aislado fue *E. coli*.

Sugerimos el realizar un estudio prospectivo para identificar mejor las condiciones de riesgo que puedan presentarse y poder implementar medidas preventivas de acuerdo a condiciones epidemiológicas establecidas en la población.

Bibliografía

1. Klahr S, Schreiner G, Ichikawa I. The progression of renal disease. *N Eng J Med* 1988; 318: 1657-1666.
2. Comité de registro de la SEN y Registros Nacionales de España. Informe de diálisis y trasplante de Sociedad Española de Nefrología 1998.
3. Rubin RH. Infection in the organ transplant recipient. In: Rubin RH, Young LS, eds. *Clinical approach to infection in the compromised host*. 3rd ed. New York: Plenum Publishing, 1994; 629-705.
4. Rubin RH. Infectious disease complications of renal transplantation. *Kidney Int* 1993; 44: 221-236.
5. Rubin RH, Wolfson JS, Cosimi AB. Infection in the renal transplant patient. *Am J Med*. 1981; 70:405-11.
6. Peddi VR, Hariharan S, First MR. Disseminated histoplasma in renal allograft recipients. *Clin Transplant* 1996;10:160-5.
7. Hadley S, Karchmer AW. Fungal infections in solid organ transplant recipients. *Infect Dis Clin North Am* 1995;9: 1045-1074.

8. Rubin RH, Wolfson JS, Cosimi AB, Tolkoff-Rubin NE. Infection in the renal transplant patient. *Am J Med* 1981; 70: 405-411.

9. Rubin RH, Schaffner, Speich R. Introduction to the Immunocompromised Host. Society Consensus Conference on Epidemiology, Prevention, diagnosis, and Management of Infections in Solid-Organ Transplant Patients; *CID* 2000; 33 (Suppl 1).

10. Fishman J, Rubin RH. Infection in Organ-Transplant Recipient. *N Eng J Med* 1998; 338 (24) 1741-1751.

11. Wagener MM, Yu VL. Bacteriemia in transplant recipients: a prospective study of demographics, etiologic agents, risk factors and outcomes. *Am j infect Control.* 1992; 20: 239-247

- 12 Moreno A, Mensa J, Almeda M y cols.. 138 episodes of bacteriemia or fungemia in patient with solid organ (renal o hepatic) tranplantation. *Med Clin (Barc)* 1994; 103: 161-164.

13. Miemois-Foley J, Paunio M, Lyytikainen y cols.. Bacteriemia among kidney transplant recipients: a case-control study of risk factors and short-term outcomes. *Scand J Infect Dis.* 2000; 32 (1): 69-73.

14. Lin MF, Lau YJ, Hu BS. Bacteriemia in renal Transplant Recipients: Retrospective Analysis of 60 Episodes in a Teaching Hospital. *Chinese Medical Journal*. 2001; 64: 108-114.
15. Livio P, Tacconelli E, Tumbarello M. Bacteriemia in patients with hematological malignancies. Análisis of risk factors, etiological agents and prognostic indicators. *Haematologica*. 1997; 82: 415-419.
16. Thomsen R, Hundborg H, Lervang HH y cols. Diabetes and outcome of Community-Acquired Pneumococcal Bacteriemia. *Diabetes Care*. 2004; 27 (1): 70-76.
17. Liapis AP, Kan VL, Rochester CG y cols.. The Effect of Statins on Mortality in Patients with Bacteriemia. *CID*. 2001; 33 (15): 1352-1357.
18. Passalacqua JA, wiland A, Fink J, y cols.. Increased Incidence of Postoperative Infections Associated with peritoneal Dyalisis in Renal Transplant Recipients. *Trasnplantation*. 2001; 68 (4): 535-40.
19. Ramos E, Karmi S, Alongi SV, y cols.. Infectious complications in renal transplant recipients. *South Med J*. 1980; 73 (6):751-754.
20. Nielsen HE, Korsager B. Bacteriemia after renal transplantation. *Scand J Infect Dis*. 1977; 9 (2): 111-117.

21. Oh CS, Stratta RJ, Fox BC. Increased infections associated with the use of OKT3 for treatment of steroid-resistant rejection in renal transplantation. *Transplantation*. 1988;45(1):68-73.
22. Burgos-Calderon R, Pankey GA, Figueroa JE. Infection in kidney transplantation. *Surgery*. 1971; 70: 334-340
23. Tolkoff-Rubin NE, Rubin RH. Urinary tract infection in the immunocompromised host. Lessons from kidney transplantation and the AIDS epidemic. *Infect Dis Clin North Am*. 1997;11(3):707-717.
24. Morduchowicz G, Pitlik SD, Shapira Z, y cols.. Infections in renal transplant recipients in Israel. *Isr J Med Sci*. 1985; 21 (10): 791-797.
25. Arend SM, Mallat Mj, Westendorp RJ. Patient survival after renal transplantation; more than 25 years follow-up. *Nephrol Dial Transplant*. 1997; 12 (8): 1672-1679.
26. Mrazova M, Docze A, Buckova E, y cols.. Prospective national survey of viridans streptococcal bacteraemia risk factors, antibacterial susceptibility and outcome of 120 episodes. *Scand J Infect Dis*. 2005;37(9):637-641.
27. Valerius NH, Eff C, Hansen NE, y cols.. Neutrophil and lymphocyte function in patients with diabetes mellitus. *Acta Med Scand* 1982;211:463-467.

28. Delamaire M, Maugendre D, Moreno M, Le Goff MC, Allanic H, Genetet B. Impaired leucocyte functions in diabetic patients. *Diabet Med* 1997;14:29-34.
29. Gallacher SJ, Thomson G, Fraser WD, Fisher BM, Gemmell CG, MacCuish AC. Neutrophil bactericidal function in diabetes mellitus: evidence for association with blood glucose control. *Diabet Med* 1995;12: 916-920.
30. Muchova J, Liptakova A, Orszaghova Z, y cols.. Antioxidant systems in polymorphonuclear leucocytes of type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999;16: 74-78
31. Paya, C. V., and P. E. Hermans. Bacterial infections after liver transplantation. *Eur J Microbiol Infect. Dis.* 1989; 8: 499–504.
32. Wyner L. M. The evaluation and management of urinary tract infections in recipients of solid-organ transplants. *Semin Urol.* 1994; 12:134–139.
33. Lumbreras C, Fernandez I, Velosa J y cols. . Infectious complications following pancreatic transplantation: incidence, microbiological and clinical characteristics, and outcome. *Clin Infect Dis.* 1995; 20:514–520.
34. Lapchik, MS, AC. Filho, J, y cols.. Risk factors for nosocomial urinary tract and postoperative wound infections in renal transplant patients: a matched-pair case-control study.. *J. Urol.* 1992; 147:944–948.

35 Fox BC, Sollinger HW, Belzer FO y cols.. and D. G. Maki. A prospective, randomized, double-blind study of trimethoprim-sulfamethoxazole for prophylaxis of infection in renal transplantation: clinical efficacy, absorption of trimethoprim-sulfamethoxazole, effects on the microflora, and the cost-benefit of prophylaxis. *Am J Med.* 1990; 89:255–274.

36 Maki DG, Fox BC, Kuntz J y cols.. A prospective, randomized, double-blind study of trimethoprim-sulfamethoxazole for prophylaxis of infection in renal transplantation. Side effects of trimethoprim-sulfamethoxazole, interaction with cyclosporine. *J Lab Clin Med.* 1992; 119:11–24.

37. Patel R, Paya CV. Infections in Solid-Organ Transplant Recipients. *Clinical Microbiology reviews.* 1997; 10 (1): 86/124.

Tablas

Tabla 4.

Factores de riesgo y mortalidad, análisis univariado

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
TRATAMIE	-.765	.365	4.395	1	.036	.465	.228	.951
VENTILAC	-1.993	.668	8.893	1	.003	.136	.037	.505
FURINARI	.452	.759	.356	1	.551	1.572	.355	6.955
FRESPIRA	-.270	.475	.323	1	.570	.764	.301	1.936
ECOLI	1.423	.826	2.966	1	.085	4.148	.822	20.941
TXSUSTPR	1.663	.958	3.010	1	.083	5.274	.806	34.501
DIABETES	-.241	.849	.081	1	.776	.786	.149	4.146

Tabla 5.

Ventilación mecánica y mortalidad, análisis multivariado

Step 1	VENTIL2	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 1	VENTIL2	2.568	.590	18.944	1	.000	13.042	4.103	41.456

Graficas

Fig. 2

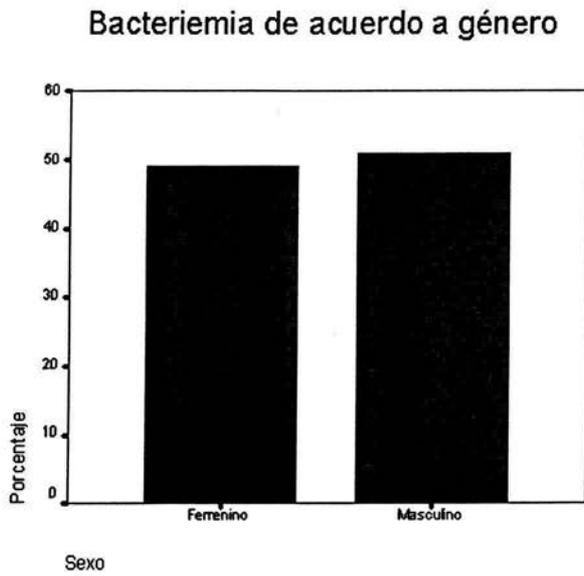


Fig. 3

Porcentaje de bacteremia en diabetes mellitus

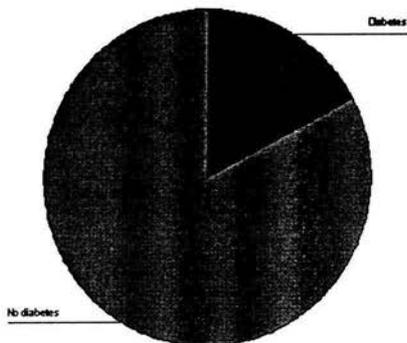


Fig. 4

Bacteriemia de acuerdo tipo de diálisis

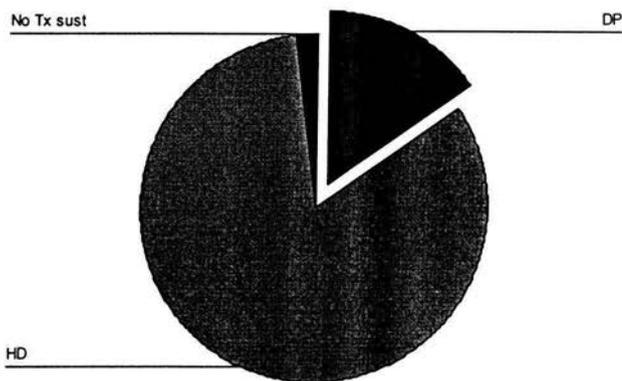


Fig. 5

Etiología de insuficiencia renal crónica

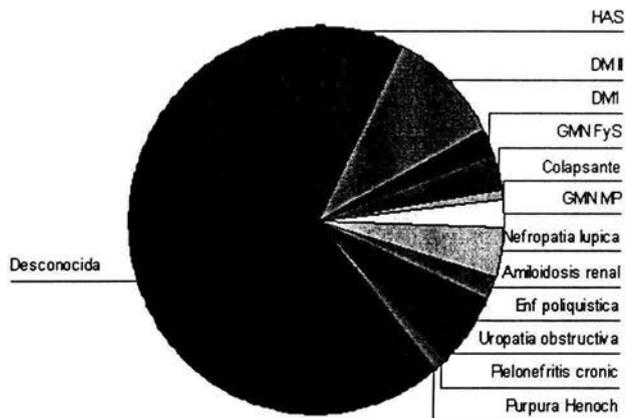


Fig. 6

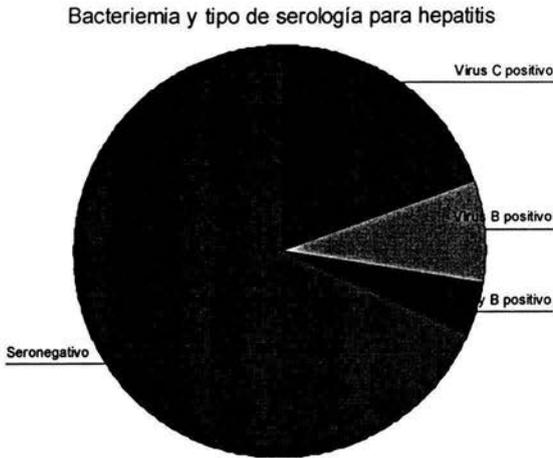


Fig. 7

Bacteriemia de acuerdo al tipo de donador

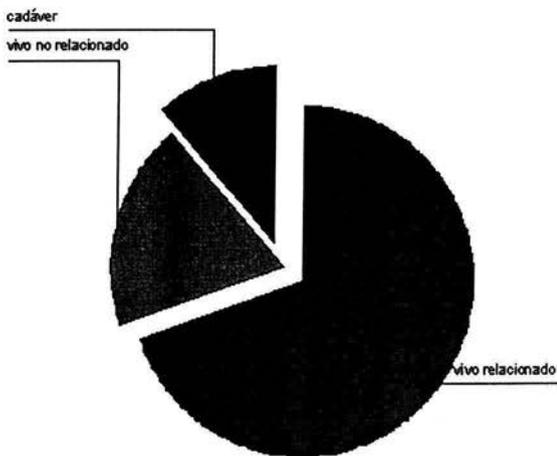


Fig. 8

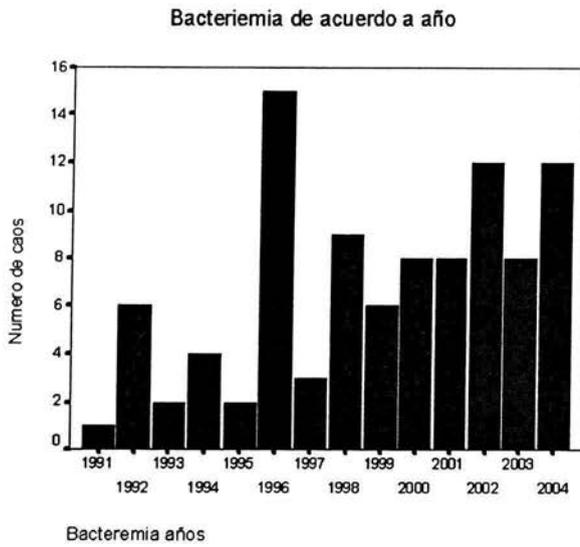
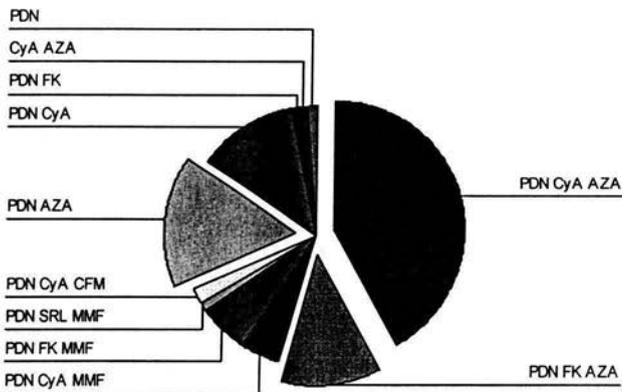


Fig. 9

Bacteriemia de acuerdo al tratamiento inmunosupresor



ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

Fig. 10

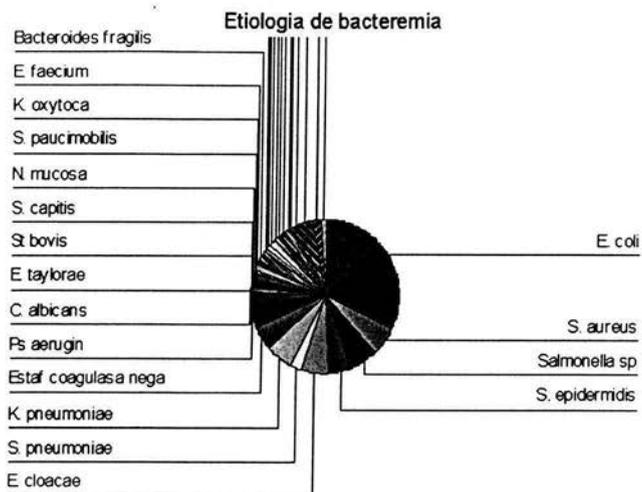


Fig. 11

Tipo de microorganismo encontrado

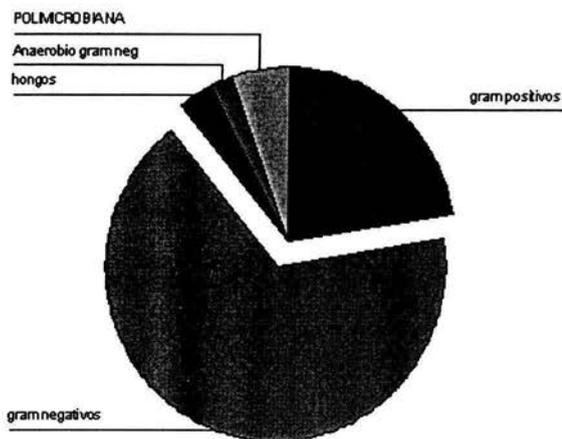


Fig. 12

Porcentaje de bacteriemia y muerte relacionada

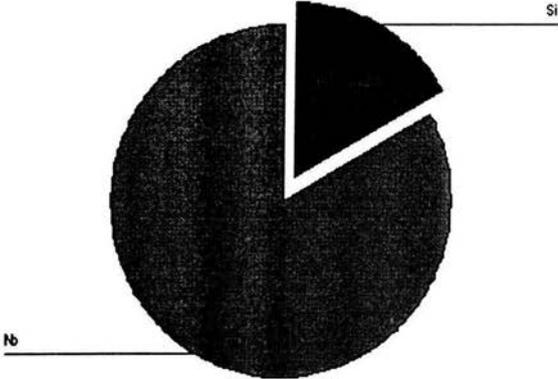


Fig. 13

Curva de sobrevivencia de Kaplan-Meier
Mortalidad de pacientes con bacteriemia de acuerdo
al foco de infección

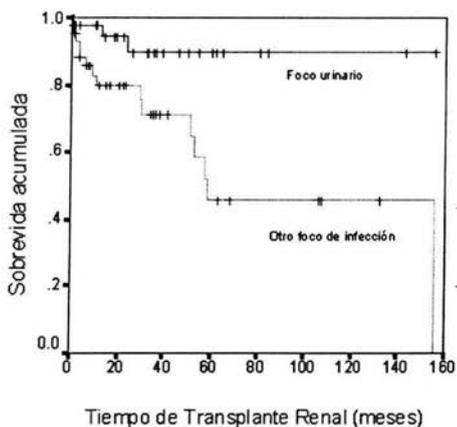


Fig. 14

Curva de sobrevivencia de Kaplan-Meier
Mortalidad de pacientes con bacteriemia de acuerdo
al uso de apoyo mecánico ventilatorio (AVM)

