

COMPLICACIONES INFECCIOSAS EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL
EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO DE
NEIVA, ENTRE EL 1 DE FEBRERO DE 2007 AL 30 DE JULIO DE 2010

GIOVANNA BOTERO JARAMILLO
IMER YECID CURREA ALBARRACÍN
MIGUEL FERNANDO GUTIÉRREZ VARGAS
FRANCY LILIANA PLAZAS VARGAS

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
PROGRAMA DE MEDICINA
NEIVA - HUILA
2010

COMPLICACIONES INFECCIOSAS EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL
EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO DE
NEIVA, ENTRE EL 1 DE FEBRERO DE 2007 AL 30 DE JULIO DE 2010

GIOVANNA BOTERO JARAMILLO
IMER YECID CURREA ALBARRACÍN
MIGUEL FERNANDO GUTIÉRREZ VARGAS
FRANCY LILIANA PLAZAS VARGAS

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Médico

Asesores

Dr. CARLOS ANDRES GOMEZ
Médico General, Departamento de Infectología

Dr. JORGE CUBILLOS
Médico y Cirujano de Trasplante Renal

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
PROGRAMA DE MEDICINA
NEIVA - HUILA
2010

Nota de aceptación:

Firma del presidente del jurado

Firma del jurado

Firma del jurado

DEDICATORIA

A Dios, por iluminar siempre nuestro camino.

A nuestras familias por el apoyo y cariño con el que nos animaron a iniciar y culminar este proyecto

FRANCY LILIANA
GIOVANNA
IMER YECID
MIGUEL FERNANDO

AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan sus agradecimientos a:

A las personas que nos guiaron paso a paso durante el tiempo que tomo la presente investigación, sin ellos no hubiese sido posible llevar a satisfactorio término el presente trabajo.

A la Dra. Dolly Castro Betancourth, Especialista en Epidemiología y Asesora del Proyecto de investigación.

Al Dr. Jorge Cubillos, Jefe de la Unidad de Trasplantes.

Al Dr. Fermín Canal, Cirujano de Trasplante Renal.

Al Dr. Carlos Andrés Gómez, Medico General, Departamento de Infectología Hospital Universitario Hernando Moncaleano.

A Merideidy Plazas Vargas, Epidemióloga Clínica.

A Orlando C. Auxiliar Medico de Unidad de Trasplante Renal.

A todos mil gracias....

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	12
1 ANTECEDENTES	16
2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
3 JUSTIFICACIÓN	22
4 OBJETIVOS	24
4.1 OBJETIVO GENERAL	24
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	24
5 MARCO TEORICO	25
5.1 NEFROPATIA CRONICA	25
5.2 VALORACION PRE-TRASPLANTE	25
5.2.1 Selección de donantes	26
5.2.1.1 Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH).	27
5.2.1.2 Citomegalovirus (CMV)	27
5.2.1.3 Virus del Epstein-Barr (VEB)	28
5.2.1.4 Virus de Hepatitis B (VHB)	28
5.2.1.5 Virus de Hepatitis C (VHC)	29
5.2.1.6 Toxoplasma Gondii	30
5.2.1.7 Virus Linfotropico de células T humanas Tipo 1 y 2 (HTLV-1/ HTLV-2)	31
5.2.2 Tamizaje en el receptor	32
5.3 TRASPLANTE RENAL	32
5.4 TERAPIA INMUNOSUPRESORA	36
5.4.1 Micofenolato mofetil (mmf)	36
5.4.2 Ciclosporina	37
5.4.3 Tacrolimus	37
5.4.4 Sirolimus	37
5.4.5 Glucocorticoides	37
5.5 INFECCIONES BACTERIANAS	38

	Pág.	
5.5.1	Infección de vías urinarias.	38
5.5.2	Listeria monocytogenes	40
5.5.3	Legionella subespecies	40
5.5.4	Nocardia subespecies	40
5.5.5	Salmonella subespecies	41
5.5.6	Infecciones invasivas con Staphylococcus aureus adquirido en la comunidad	41
5.6	INFECCIONES VIRALES	42
5.6.1	Citomegalovirus (CMV)	44
5.6.2	Virus del herpes simple (VHS)	45
5.6.3	Virus varicela zoster (VVZ)	45
5.6.4	Virus del Epstein Barr (VEB)	46
5.6.5	Virus Herpes Humano 6 y 7 (VHH-6 y VHH-7)	48
5.6.6	Virus Herpes Humano tipo 8 (VHH-8)	48
5.6.7	Virus de la Hepatitis B (VHB)	49
5.6.8	Virus de la Hepatitis C (VHC)	49
5.6.9	Poliomavirus BK	50
5.6.10	Poliomavirus JC	51
5.6.11	Virus Respiratorios: Influenza, Parainfluenza, Adenovirus, Virus Sincitial Respiratorio	51
5.6.12	Parvovirus B19	51
5.6.13	Virus del Papiloma Humano (VPH)	52
5.6.14	Virus Linfotropico Humano I y II	52
5.6.15	Virus del Nilo Occidental	52
5.6.16	Virus de la Rabia	53
5.7	INFECCIONES MICOTICAS	53
5.7.1	Candida	55
5.7.2	Aspergillus	57
5.7.3	Criptococcus	58
5.7.4	Pneumocystis carinii	59
5.7.5	Hongos dimorficos endémicos	59
5.7.5.1	Blastomyces	59
5.7.5.2	Coccidioides	59
5.7.5.3	Histoplasma	60
5.7.6	Otros hongos	60
5.7.7	Diagnostico de infecciones fungicas invasivas	60
5.7.8	Profilaxis en receptores de trasplante de órganos	61
5.8	INFECCION POR PARASITOS	62
5.8.1	Malaria	62
5.8.2	Microsporidiosis	63

		Pág.
5.8.3	Leishmaniasis	64
5.8.4	Toxoplasmosis	64
5.8.5	Estrongiloidiasis	64
5.8.6	Enfermedad de Chagas	65
5.9	MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS	65
6	METODOLOGÍA	68
6.1	TIPO DE ESTUDIO	68
6.2	LUGAR	68
6.3	POBLACIÓN Y MUESTRA	68
6.4	OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	69
6.5	ESTRATEGIAS PARA CONTROLAR LAS VARIABLES DE CONFUSIÓN	77
6.6	TÉCNICAS PARA LA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	77
6.7	INSTRUMENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	77
6.8	PRUEBA PILOTO	77
6.9	PLAN DE PROCESAMIENTO DE DATOS	78
6.10	TRATAMIENTO ESTADÍSTICO	78
6.10.1	Análisis Univariado	78
6.10.2	Análisis Bivariado	78
6.11	FUENTES DE INFORMACIÓN	79
6.12	ESTRATEGIA DE COMUNICACIÓN	79
6.13	ASPECTOS ÉTICOS	79
7	RESULTADOS	80
8	DISCUSION	94
9	CONCLUSIONES	99
10	RECOMENDACIONES	100
	BIBLIOGRAFÍA	101
	ANEXOS	120

LISTA DE TABLAS

		Pág.
Tabla 1	Características de la población de receptores de trasplante renal	80
Tabla 2	Antecedentes de los pacientes receptores de trasplante renal	81
Tabla 3	Información previa al trasplante renal de receptores y donantes	82
Tabla 4	Información de donantes de riñón	83
Tabla 5	Información del evento del trasplante	84
Tabla 6	Numero de episodios infecciosos en pacientes receptores de trasplante renal	85
Tabla 7	Tipos de infección en pacientes receptores de trasplante renal	86
Tabla 8	Etiología de episodios infecciosos de pacientes receptores de trasplante Renal	87
Tabla 9	Distribución de los episodios de infección por tiempo postrasplante	88
Tabla 10	Etiología de infección de vías urinarias en pacientes de trasplante renal	90
Tabla 11	Infecciones nosocomiales y de UCI* de pacientes receptores de trasplante renal	90
Tabla 12	Episodios de rechazo de injerto de trasplante renal	91
Tabla 13	Causa de pérdida de injerto en pacientes de trasplante renal	92

LISTA DE FIGURAS

		Pág.
Figura 1	Distribución de los episodios de infección por tiempo postrasplante.	89
Figura 2	Supervivencia del injerto y mortalidad en pacientes receptores de trasplante renal.	93

LISTA DE ANEXOS

		Pág.
Anexo A	Factores relacionados al tamizaje de donantes en trasplante renal	121
Anexo B	Factores relacionados al tamizaje de donantes en trasplante renal	122
Anexo C	Criterios para aceptar o rechazar trasplante en donantes cadavericos y receptores	123

RESUMEN

Objetivo: Determinar la incidencia de las complicaciones infecciosas en pacientes sometidos a TR durante el periodo comprendido entre julio de 2007 hasta julio de 2010 En Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo.

Diseño: Estudio tipo cohorte histórica descriptiva.

Lugar: Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo (HMP), Neiva-Colombia.

Población: Se tomó toda la población que cumpliera los criterios de elegibilidad entre febrero de 2007 y julio de 2010. Correspondiente a 92 pacientes.

Resultados: Se identificaron 187 episodios infecciosos, en promedio 2 episodios por paciente. Los síndromes infecciosos mas frecuentes fueron: 70 casos (37,4%) de infección de vías urinarias, 30 (16.9%) infecciones del tracto gastrointestinal; seguidas por infecciones de piel y tejidos blandos e infecciones del tracto respiratorio superior. La etiología agrupada de estos episodios fue: en 93 casos (69.9%) bacteriana, en 18 (13.5%) viral, en 12 (9%) fúngica y en 9 (6.8%) parasitaria. Los microorganismos mas frecuentes fueron: *Escherichia coli* (24.6%), *Klebsiella pneumoniae* (9.6%) y *citomegalovirus* (4.3%). Durante el primer mes postrasplante renal se produjeron 106 episodios de infección (56.7 %). Se evidencio bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido. El rechazo tipo celular fue la causa mas común de perdida de injerto, y la mortalidad total en receptores de trasplante renal de la cohorte fue de 7 pacientes (7.6%).

Conclusiones: El síndrome infeccioso mas frecuente en la población de receptores de trasplante renal es la infección de vías urinarias, seguidas de infecciones del tracto gastrointestinal. Más del 50% de las infecciones postrasplante se presentan en el primer mes que corresponde a infección de vías urinarias con mayor frecuencia. La etiología bacteriana se identifico en la mayor parte de los episodios, cuyo microorganismo corresponde con mayor frecuencia a bacilos Gramnegativas.

Palabras claves: Trasplante, riñón, infecciones, infección de vías urinarias

ABSTRACT

Objective: To determine the incidence of infectious complications in patients with renal transplant during the period of July 2007 to July 2010 in the Hernando Moncaleano Perdomo Hospital.

Design: Descriptive historical cohort.

Site: Hernando Moncaleano Perdomo Hospital, Neiva, Colombia.

Population: It took all the people who met the eligibility criteria between February 2007 and July 2010 (92 patients).

Results: We identified 187 episodes of infection, on average 2 episodes per patient. The most common infectious syndromes were: 70 cases (37.4%) of urinary tract infection, 30 (16.9%) of gastrointestinal tract infections, followed by infections of skin and soft tissue and infections of upper respiratory tract. The etiology of these episodes was: in 93 cases (69.9%) bacterial, 18 (13.5%) viral, 12 (9%) fungal and 9 (6.8%) parasite. The most common microorganisms were *Escherichia coli* (24.6%), *Klebsiella pneumoniae* (9.6%) and cytomegalovirus (4.3%). During the first month after renal transplantation were identified 106 episodes of infection (56.7%). Bacteria producing extended spectrum beta-lactamases were evidenced. Cellular rejection was the most common cause of graft loss and the total mortality in renal transplant recipients in our cohort was 7 patients (7.6%).

Conclusions: The most common infectious syndrome in the population of renal transplant recipients is urinary tract infection, followed by gastrointestinal tract infections. Over 50% of infections after transplantation are presented in the first month which corresponds to urinary tract infections more often. The bacterial etiology was identified principally and the most common organism corresponds to gram-negative bacilli.

Keywords: Transplant, kidney infections, urinary tract infection.

INTRODUCCIÓN

Las nefropatías crónicas son enfermedades con diferentes procesos fisiopatológicos que se acompañan de anomalías de la función renal y deterioro progresivo de la tasa de filtración glomerular. El término de insuficiencia renal crónica denota el proceso de disminución irreversible, intensa e incesante en el número de nefronas y típicamente corresponde a los estadios o etapas 3 a 5 de la nefropatía crónica¹.

A partir de datos de encuestas poblacionales se ha calculado que como mínimo, 6% de la población de adultos estadounidenses tiene nefropatía crónica en las etapas 1 y 2. Un subgrupo no determinado de este conjunto evolucionara a las etapas más avanzadas de la nefropatía. Se sabe que 4.5 % adicionales de la población estadounidense tienen nefropatía crónica en estadio 3¹. El trasplante de riñón humano es el tratamiento de elección en la insuficiencia renal crónica avanzada. En todo el mundo se han hecho decenas de miles de estas operaciones. Para el trasplante renal el órgano se puede obtener a partir de un donante vivo, o un donante cadavérico.

En Estados Unidos hacia 1994, más de 7000 personas habían recibido riñones de donante cadavérico y 3000 lo recibieron de donante vivo. Cada año ha aumentado la lista de individuos con nefropatía terminal en espera de un órgano y siempre es mucho mayor que el número de donantes asequibles. En el presente decenio la lista de espera ha aumentado a más del doble y el porcentaje de los que están en ella y que han recibido riñones de donantes muertos disminuyó de 14 a 28%.²

Las tasas de mortalidad después del trasplante renal son más elevadas durante el primer año y directamente proporcionales a la edad: 2% entre 18 y 34 años, 3% entre 35 y 49 años, y 6.8% entre 50 y 60 años o más². A pesar de que la supervivencia de los injertos renales trasplantados en los últimos años puede ser de alrededor del 95 %^{3 4}, las complicaciones en el período postrasplante suelen

¹ BARGMAN, Joanne y SKORECKI Karl. Nefropatía Crónica. Harrison Principios de Medicina Interna. 17 ed. Editorial Mc Graw Hill, 2009. p. 1761-1763.

² *Ibíd.*, p. 1776

³ .VINCENTI, F, *et al.* Improved outcome following renal transplantation with reduction in the immunosuppression therapy for rejection episodes. *Am J Med.*1980.

⁴ LAI, K, *et al.* Clinical analysis of 206 cases of kidney transplantation. *J Formos Med Assoc.* 1992. p. 405-412.

ser múltiples y entre ellas destacan las de origen infeccioso⁵. Las complicaciones infecciosas después del trasplante renal son asociadas con significativa morbilidad y continúan siendo la causa más frecuente de muerte en el período del post-trasplante temprano^{6 7}.

La mortalidad, aunque baja (actualmente inferior al 5 %), se relaciona con mayor frecuencia con la aparición de infecciones, que pueden ser transmitidas por el órgano trasplantado o por los hemoderivados transfundidos o adquiridas en el período postrasplante⁸. En los países en vías de desarrollo, la morbilidad, mortalidad, el espectro de infecciones, su ocurrencia cronológica, y factores de riesgo parece ser diferente de aquéllos en las regiones desarrolladas^{7 8}.

⁵PETERSON, Phillip y ANDERSEN, Robert. Infection in renal transplant recipients. Current approaches to diagnosis, therapy and prevention. Am J Med .1986. p. 2-10.

⁶ PATEL, Robin y PAYA, Carlos. Infections in solid-organ transplant recipients. Clin Microbiol Rev 1997. p. 86-124.

⁷ FISHMAN, Jay y RUBIN, Robert. Infection in organ-transplant recipients. N Engl J Med. 1998. p. 1741-1751.

⁸ MAJESKI, JA, *et al.* Transplantation of micro bially contaminated cadaver kidneys. Arch Surg. 1982. 117 (2): p. 221-224

1. ANTECEDENTES

Para la investigación se tomaron los siguientes estudios:

En el estudio español Complicaciones infecciosas en 159 receptores de trasplante renal consecutivos⁹ publicado en el año 2009, de carácter prospectivo y observacional de infecciones en pacientes con Trasplante Renal realizado entre julio de 2003 y diciembre de 2005, durante los 2 primeros años postrasplante. Se registro una incidencia de infección de 1,1 episodios/paciente durante un promedio de seguimiento de 510 días.

Los síndromes más frecuentemente identificados fueron la Infección del tracto urinario (46,6%), infección por citomegalovirus (CMV) (22,7%) e infección de la herida quirúrgica (8%); La etiología fue principalmente bacteriana (50,4%), seguida de etiología viral (45,9%) y fúngica (3,6%). Los microorganismos con mayor prevalencia fueron CMV (36%), *Escherichia coli* (28%) donde el 26% era productora de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y *Staphylococcus coagulasa negativo* (6,3%). El 79% de los episodios sucedieron en los 4 primeros meses postrasplante. Un paciente falleció a los 30 días del episodio de infección. La supervivencia del paciente y del injerto con infección al final del seguimiento fue del 98 y 89%, respectivamente.

En un artículo publicado por Dr. Gerardo Barroto Diaz y colaboradores¹⁰ se evidencio que las ITU tienen un papel preponderante, ya que se presentaron en 235 pacientes, el 78,3% de los pacientes que recibieron trasplante renal. Se observó además que el 30,2% de los pacientes que presentaron infección lo hicieron en los tres primeros meses del trasplante y en 69,8% fueron posteriores a los tres meses. En cuanto a etiología de las infecciones de tracto urinario se observó que de los 705 episodios infecciosos 344 fueron por *Escherichia Coli*, 104 por *Pseudomona*, 68 por *Acynetobacter*, 60 por *Proteus* y 50 por *Klebsiella* y *Estafilococos* en igual medida. En cuanto al compromiso de infección cutánea, se evidencio que de un total de 462 episodios 212 fueron producidos por hongos, 193 fueron producidos por virus y solo 57 casos fueron de etiología bacteriana.

⁹ GARCÍA-PRADO, MA, *et al.* Complicaciones infecciosas en 159 receptores de trasplante renal consecutivos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009. 27(1). p. 22–27.

¹⁰ DIAZ, Gerardo, *et al.* Infecciones en el trasplante renal. *Revista cubana med* 2002;41(3): 162-6.

El estudio realizado por Pourmand y colaboradores, evaluó la incidencia global de complicaciones infecciosas durante un año de seguimiento, en 142 receptores de trasplante renal con un esquema inmunosupresor de Ciclosporina, Micofenolato mofetil y Prednisolona, en el Hospital de Sina en Teheran (Iran) desde 2002 a 2004. La incidencia de infecciones fue del 54,2%. Los sitios más comunes de infección fueron el tracto urinario (41,5%), tracto respiratorio (6,3%), Infección de la herida (4,9%), hepatitis C (2,1%) e infección por mycobacterias (1,4%). La etiología que se presentó con mayor frecuencia fue la Klebsiella (24%) y el citomegalovirus (17,6%). Se registró una mortalidad global de 7,7%. La mortalidad relacionada con infección fue del 3,5%¹¹.

En cuanto a las complicaciones cutáneas, un estudio de infecciones cutáneas oportunistas en pacientes con trasplante renal¹² nos muestra que las infecciones se registran en el primer mes del postoperatorio. Generalmente son complicaciones derivadas del proceso quirúrgico. La más frecuente es la infección de la herida quirúrgica (bacteriana o candidiásica), abscesos en la zona del implante o, rara vez, infecciones cutáneas secundarias a un proceso infeccioso activo del riñón trasplantado.

Los microorganismos responsables son habitualmente bacterias gram positivas (Staphylococcus spp., Enterococcus spp.), gram negativas (enterobacterias y Pseudomonas spp.) y Candida spp. A pesar de que el paciente recibe las dosis más altas de inmunosupresores durante el primer mes no suelen aparecer infecciones oportunistas en este periodo, debido a que el factor determinante para padecer este tipo de infecciones es la duración de la inmunosupresión más que la dosis diaria. Ya en el periodo comprendido entre el segundo y el sexto mes la naturaleza de los patógenos cambia. Lo más frecuente es la infección por virus especialmente por citomegalovirus (CMV), aunque también por virus de Epstein-Barr (VEB) y otros virus del grupo herpes; no obstante, también aparecen infecciones bacterianas y fúngicas oportunistas, por déficit de la inmunidad celular.

Finalmente, el trabajo realizado por el Dr. Carlos Sierra, como requisito de Grado para la Residencia Medicina Interna, año 2010, realiza una descripción de las complicaciones infecciosas en receptores de trasplante renal por un periodo de seis meses.

¹¹ POURMAND G, *et al.* Infectious complications after kidney transplantation: a single-center experience. *Transpl Infect Dis* 2007; 9: 302-309.

¹² GORROCHATEGUI P, BELLOSO R y DIAZ JL. Infecciones cutáneas oportunistas en pacientes con trasplante renal. Servicio de Dermatología. Hospital de Cruces. Barakaldo.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los trasplantes de órgano se han constituido como una opción terapéutica para enfermedades terminales que afectan al hígado, riñón, corazón, pulmón, intestino delgado y páncreas¹³.

En el 2005, se realizaron más de 28.000 trasplantes de órgano sólido en Estados Unidos con bajos niveles de mortalidad¹⁴. En Colombia durante el 2009 se llevaron a cabo 1167 trasplantes de órganos, registrándose un aumento del 15% con relación al número de trasplantes realizados durante el 2008, con un índice de trasplante por millón de población en el 2009 de 25,9. El trasplante renal se consolidó en el primer puesto (73%), seguido del trasplante hepático (20%), cardiaco (5%), combinado (2%), pulmón (0.4%), páncreas (0.2%) y de vía aérea (0.1%). El 93% de los trasplantes renales realizados fueron con órganos de donantes cadavéricos y el restante 7% con donantes vivos¹⁵.

Los primeros trasplantes de riñón exitosos fueron hechos en Boston y París en 1954. Antes de 1980, el 60% de los trasplantes renales tenía al menos un episodio de infección grave durante el primer año post-trasplante, con una mortalidad aproximada igual o mayor a 50%¹⁶. Entre 1994 y 1996, se logró disminuir al 20%¹⁵¹⁷¹⁸, dicha tasa de mortalidad dada especialmente por infecciones. En los Estados Unidos durante 1998, la tasa de mortalidad por infección fue cercana al 0,3% y los gastos en el cuidado médico se avaluaron en alrededor de \$ 88.000 US dólares por cada paciente, donde aproximadamente el 20% se utilizó para el diagnóstico y tratamiento de infecciones.

¹³ PATEL, Robin y PAYA, Carlos. Op. cit., p.20.

¹⁴ FISCHER S. Infections Complicating Solid Organ Transplantation. Brown Medical School, Division of Transplant Infectious Diseases, Rhode Island Hospital

¹⁵ INSTITUTO NACIONAL DE SALUD. Informe Red de Donación y Trasplantes 2009. Bogotá D.C, Marzo de 2010

¹⁶ SIMON DM y LEVIN S. Infectious complications of solid organ transplantations. Infect Dis Clin North Am. 2001;15:521-49.

¹⁷ SPLENDIANI, G, et al. Infectious complications in renal transplant recipients. Transplant Proc 2005; 37: 2497-2499

¹⁸ SNYDMAN, DR. Infection in solid organ transplantation. TransplInfectDis 1999; 1: 21-30.

Actualmente la mortalidad es menor a 0.5% ^{19 20} debido a los avances en la técnica quirúrgica, la preservación de los órganos, terapia de inmunosupresión y pautas de profilaxis antimicrobiana^{20 21}.

La epidemiología de las infecciones ha cambiado debido a factores como: el uso de medicamentos profilácticos (como el Trimetoprin/Sulfametoxazol que ha disminuido la incidencia de infecciones por *Pneumocystis carinii* y nocardia), la vacunación, nuevos esquemas inmunosupresores y el seguimiento de los procesos infecciosos. La morbilidad y mortalidad por Citomegalovirus y otros agentes oportunistas se ha reducido en los últimos años gracias a estos avances. Se espera que nuevos tratamientos antimicóticos y estrategias profilácticas ejerzan un impacto positivo en la disminución de infecciones por micelios.

Los avances en la técnica quirúrgica, terapia de inmunosupresión y el manejo medico, han ejercido un impacto favorable en la supervivencia y calidad de vida posterior a la realización del trasplante. La terapia de inmunosupresión es necesaria para evitar el rechazo del órgano, pero aumenta el riesgo de infección.

El nivel de inmunosupresión en el paciente juega un papel determinante en el desarrollo de las infecciones y esta determinado por la dosis, duración y secuencia en la cual los medicamentos inmunosupresores son administrados. En su mayoría, estos agentes deprimen la inmunidad celular, aunque también tienen efectos adversos a nivel humoral y leucopenia. La depresión en la inmunidad celular tiene como consecuencia una incrementada susceptibilidad a microorganismos patógenos, caracterizada por tener una progresión acelerada e intensa en el periodo inicial posterior al trasplante, a diferencia de la inmunosupresión ejercida por el VIH/SIDA que puede presentar un carácter más insidioso. Es importante tener en cuenta que la terapia inmunosupresora disminuye la respuesta inflamatoria subsecuente a un proceso infeccioso, mitigando los signos y síntomas, comprometiendo la efectividad de técnicas diagnósticas y retrasando un diagnóstico precoz.

¹⁹ MARTINEZ-MARCOS, F, *et al.* Prospective study of renal transplant infections in 50 consecutives patients. *EurClinMicrobiolInfectDis.* 994;13:1023–8

²⁰ VALERA B, *et al.* Epidemiology of urinary infections in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2006;38:2414–5.

²¹ CHARFEDDINE K, *et al.* Infectious complications in kidney transplant recipients: a single-center experience. *Transplant Proc.* 2005;37:2823–5

Las Alteraciones metabólicas (como ejemplo la desnutrición proteica, uremia e hiperglucemia), en las barreras mucocutaneas y la presencia de cuerpos extraños que alteran estas barreras como catéteres intravenosos, tubos endotraqueales, sonda vesical, tubos de tórax, son factores de riesgo importantes. Finalmente, la presencia de virus inmunomoduladores como el Citomegalovirus y el VIH, contribuyen a estado de inmunosupresión y pueden propiciar las condiciones necesarias para una infección²².

Las complicaciones infecciosas en el trasplante renal se asocian con una morbilidad significativa y siguen siendo la causa más frecuente de muerte en el período post-trasplante^{23 24 25 26}. Con la terapia de inmunosupresión estándar, alrededor del 80% de todos los receptores de trasplante renal sufren por lo menos 1 episodio de infección durante el primer año^{24 25}.

Las fuentes de agentes infecciosos pueden ser microorganismos endógenos, del tejido trasplantado o del ambiente (hospital u hogar).

Estudios previos demuestran que existen patrones de infección post-trasplante, especialmente en determinados tipos de infección que tienen mayor probabilidad de ocurrir en diferentes periodos de tiempo²⁴. En consecuencia, en el primer mes post-trasplante, las principales presentaciones son las infecciones bacterianas de las heridas, del tracto pulmonar y urinario; mientras que las infecciones oportunistas (por hongos, nocardia, protozoos), son casi inexistentes. El periodo de mayor riesgo de infección que amenaza la vida está entre el 1 y 6 mes post-trasplante, cuando se presenta el pico del efecto inmunosupresor, en donde el Citomegalovirus es el organismo oportunista más común. Posterior a los 6 meses del trasplante, la terapia inmunosupresora de mantenimiento se encuentra en su nivel más bajo, y es allí, donde se observan frecuentemente tres tipos de infecciones: crónica (especialmente virales), infecciones oportunistas ocasionales

²² RUBIN, RH. Infection in the organ transplant recipient. Clinical approach to infection in the compromised host. 3 ed. Plenum Medical Book Co, New York. p. 629–705.

²³ SIAI G y PAYA CV. Infectious complications following renal transplantation. Surg Clin NorthAm.1998;78:95–112

²⁴ SCHMIDT A y OBERBAUER R. Bacterial and fungal infections after kidney transplantation. Curr Opin Urol 1999; 9: 45^49.

²⁵ RUBIN RH, et al. Infection in the renal transplant recipient. Am J Med 1981; 70: 405^411.

²⁶ KUMAR MS, *et al.* Infectious complications in the first 100 days after renal transplantation. Transplant Proc 1995;27: 2705^2706.

e infecciones comunes que prevalecen en la comunidad como la gripe, neumonía neumocócica e infección del tracto urinario²⁷.

Es necesario resaltar que la prevención debe ser un aspecto clave para minimizar el riesgo de infección en receptores de trasplante. El manejo integral de los pacientes luego del trasplante y la educación relacionada con métodos comunes de prevención de las infecciones como el higiene de manos, vacunas, preparación de alimentos entre otros, son medidas que pueden disminuir la incidencia de infecciones post-trasplante^{28 29 30}.

Por lo tanto, es importante conocer cuál es la incidencia, etiología, factores de riesgo y pronóstico de las complicaciones infecciosas para establecer medidas, estrategias y recomendaciones que permitan disminuir el impacto en la morbilidad, mortalidad, costos económicos y calidad de vida del paciente sometido a trasplante renal.

Por último, es importante resaltar que el proyecto se realiza con el ánimo de responder a la pregunta: Es el trasplante renal una condición que favorece el desarrollo de complicaciones infecciosas en pacientes sometidos a este procedimiento.

²⁷TOMIKAWA S, *et al.* Major infectious complications as a risk factor in kidney transplantation. *Transplant Proc* 30:3127, 1998.

²⁸ FISCHER S. *Op. cit.*, p.23.

²⁹ SIMON DM y LEVIN S. *Ob. cit.*, p.23.

³⁰ ANGULO FJ, *et al.* Caring for pets of immunocompromised persons. *JAVMA*1994;205(12):1711-8.

3. JUSTIFICACIÓN

El proyecto se realiza con el fin de analizar la frecuencia de las complicaciones infecciosas en pacientes post trasplante e identificar cuáles son los microorganismos causales, el tiempo de aparición de estos y el número de recurrencias, para determinar en qué momento se puede intervenir para disminuir la incidencia de infecciones a corto, mediano, largo plazo y observar cuáles son los factores de riesgo que más afectan a esta población. Sin embargo, las complicaciones infecciosas continúan siendo una importante amenaza en la buena evolución del injerto. Los microorganismos responsables de estos episodios pueden ser endógenos del receptor, procedentes del injerto o procedentes del medio externo o comunitario.

Es importante conocer cuál es la incidencia y pronóstico de las complicaciones infecciosas en la unidad de trasplantes del hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo, debido a que no hay estudios que nos muestren la prevalencia de estas, el impacto en nuestro hospital, el costo económico, la morbilidad y mortalidad. Ya que todo esto juega un papel muy importante en la sobrevida de los pacientes pos trasplante.

Por lo tanto, se hace necesario la implementación de estrategias enfocadas a identificar tempranamente las complicaciones infecciosas en estos pacientes ya que gran parte de su vida depende del injerto, para disminuir la mortalidad y morbilidad secundaria a este.

Además se debe contribuir a identificar los criterios que permitan en forma segura, óptima, eficaz y eficiente dentro de unos parámetros de seguridad adecuados realizar los procedimientos que permitan obtener a un costo razonable el bienestar individual, social y la calidad de vida del paciente.

Una comprensión detallada de las infecciones en receptores de trasplante renal, caracterizada por el conocimiento de su incidencia, etiología, factores de riesgo y pronóstico; mediante el seguimiento de la evolución de los pacientes es una estrategia económica, viable y eficaz; esencial para actuar de forma precoz para prevenir y manejar estas complicaciones que pueden ser potencialmente letales, con el objeto de establecer pautas y recomendaciones que conlleven a una mejor calidad de vida en los pacientes y una disminución en los costos derivados de la atención reiterativa de infecciones.

Mediante todas estas estrategias conseguimos aportar a la unidad de trasplante renal un estudio que permita detectar a tiempo las complicaciones infecciosas más frecuentes, que siguen siendo un gran problema para las unidades de trasplante renal a nivel nacional e internacional.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Describir la frecuencia de las complicaciones infecciosas en pacientes sometidos a trasplante renal durante el periodo comprendido entre febrero de 2007 a julio de 2010 en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Describir las características sociodemográficas de los pacientes receptores de trasplante renal.

Describir los antecedentes y el evento del trasplante.

Describir el tipo de infección y la etiología de las infecciones en pacientes de trasplante.

Describir los principales agentes infecciosos según el tiempo postrasplante.

Describir el tipo de rechazo.

Describir la sobrevida del injerto en pacientes con trasplante renal y su afectación por episodios de infección postrasplante.

Describir la mortalidad total y mortalidad asociada a infecciones postrasplante.

Describir las principales causas de pérdida del injerto en pacientes sometidos a Trasplante renal.

5. MARCO TEORICO

5.1 NEFROPATIA CRONICA

La insuficiencia renal crónica es un proceso de disminución irreversible, intensa e incesante en el número de nefronas³¹. Cuando se desarrolla una tasa de filtración glomerular de un 20 a 25 % del valor normal, la insuficiencia renal sigue progresando hasta alcanzar un estadio terminal, con la necesidad de diálisis o trasplante renal. Esta disminución lineal de la función renal continua sin importar cual haya sido la causa original de la destrucción inicial de las nefronas³².

La etiología de la falla renal crónica puede ser dividida en³³:

Enfermedad ocasionada por daño glomerular primario (Glomeruloesclerosis focal, Nefropatía membranosa, Glomerulonefritis membranoproliferativa) o secundario (Nefropatía diabética, Nefritis lupica, Amiloidosis).

Enfermedad ocasionada por daño intersticial o vascular: Anormalidades anatómicas, nefropatía obstructiva, enfermedad renal poliquística, nefrosclerosis hipertensiva, abuso de analgésicos, nefrolitiasis, nefropatía isquémica, idiopática.

5.2 VALORACION PRE-TRASPLANTE

La transmisión de infecciones en trasplantes a través de donantes puede representar no sólo la pérdida del injerto, sino también la muerte del receptor debido a su condición de inmunosupresión. A pesar de la escasez de donantes cadavericos, estos deben ser evaluados cuidadosamente por la posible transmisión de enfermedades infecciosas³⁴. Según Schaffner, existen diversos factores en las pruebas de tamizaje tanto de receptores como donantes que

³¹ BARGMAN, Joanne y SKORECKI Karl. Op. cit., p.19.

³² BORRERO, J y ROSO, AC. NEFROLOGIA;III edic;1993. 12. 345-346

³³RAHMAN, M y SMITH M. Chronic Renal Insufficiency A Diagnostic and Therapeutic Approach. Arch intern med/vol 158, sep 14, 1998 1743

³⁴ DELMONICO FL y SNYDMAN DR. Organ donor screening for infectious diseases: review of practice and implications for transplantation. Transplantation 1998; 65:603–10.

influyen en la decisión de realizar un trasplante³⁵. También es importante mencionar que la aceptación de riesgos relacionados a complicaciones infecciosas post-trasplante depende de la urgencia del trasplante y la disponibilidad de órganos.

La sensibilidad en las pruebas de tamizaje tanto a receptores como donantes juega un papel determinante para establecer el riesgo de reactivación o transmisión de enfermedades infecciosas, con el objeto de guiar medidas de prevención, diagnóstico y tratamiento en el control de dichas complicaciones. En los donantes es recomendable una prueba con alta sensibilidad para evitar la transmisión involuntaria de infecciones, mientras que en los receptores, podría ser más apropiado una prueba con alta especificidad, para descartar la posibilidad de infección primaria no evidenciada en casos de falsos positivos. Sin embargo, hasta la actualidad, los criterios para determinar un potencial donante apto y la exclusión de receptores idóneos siguen siendo controvertidos.

5.2.1 Selección de donantes. Se debe realizar una historia clínica completa del donante con un enfoque particular sobre vacunas, infecciones, residencia en áreas endémicas, viajes, consumo de drogas, comportamiento sexual de riesgo, entre otros. Las infecciones en los donantes no excluyen automáticamente el trasplante³⁶, pero estas deben ser tratadas adecuadamente antes y en algunos casos después del procedimiento^{37 38 39}. Por lo tanto, es necesario obtener hemocultivos para identificar procesos infecciosos en el potencial donante⁴⁰. De particular interés es la presencia de infección o colonización por gérmenes multirresistentes, particularmente *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente (SAMR) y enterococos resistentes a vancomicina.

³⁵ SCHAFFNER, Andraeas. Pretransplant evaluation for infections. *Clinical Infectious Diseases* 2001; 33(Suppl 1):S9–14
Transplantation 1998; 65:603–10

³⁶ FREEMAN, RB, *et al.* Outcome of transplantation of organs procured from bacteremic donors. *Transplantation* 1999; 68: 1107–11.

³⁷ LAMMERMEIER, DE, *et al.* Use of potentially infected donor hearts for cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg* 1990; 50:222–5.

³⁸ LITTLE, DM, *et al.* Donor sepsis is not a contraindication to cadaveric organ donation. *QJM* 1997; 90:641–2.

³⁹ LOPEZ, A, *et al.* Successful transplantation of organs retrieved from donors with bacterial meningitis. *Transplantation* 1997; 64:365–8.

⁴⁰ MOSSAD, SB, *et al.* Significance of positive cultures from donor left atrium and postpreservation fluid in heart transplantation. *Transplantation* 1997; 64:1209–10.

5.2.1.1 Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH). Representa un riesgo potencial importante en el trasplante, especialmente el VIH-1. La velocidad de transmisión es alta, independientemente del órgano trasplantado. Por serología, sólo 1 de 34 receptores permaneció seronegativo 6 meses después de un trasplante renal con donante seropositivo. La supervivencia a 5 años fue del 50% de los 61 receptores de riñones infectados con VIH, en comparación con el 85% en pacientes no infectados⁴¹, de allí la importancia de la detección de anticuerpos en donantes^{42 43}. Para evitar su transmisión en donantes que no han presentado seroconversión y tienen anticuerpos negativos, se ha propuesto la detección del Antígeno P24 y la Prueba de PCR como métodos complementarios a la detección de anticuerpos VIH1-2. Aunque se han reportado algunos casos de falsos positivos con el antígeno P24 que pueden excluir potenciales donantes⁴⁴, se recomienda la detección de anticuerpos, el antígeno p24, y la prueba de PCR para el ARN del VIH siempre que sea posible.

5.2.1.2 Citomegalovirus (CMV). Se ha documentado su potencial transmisión en donantes seropositivos independientemente del órgano trasplantado⁴⁵⁴⁶ especialmente en receptores seronegativos que pueden desarrollar la enfermedad en los primeros meses luego del trasplante diagnosticada por métodos moleculares (PCR)^{47 48}. El ELISA para IgG CMV y las pruebas de aglutinación con latex, son las más utilizadas aunque se reportan falsos positivos en un 10% -15% de los casos, que pueden generar costos terapéuticos innecesarios. Se ha considerado el uso de IgM anti-CMV en el tamizaje de los donantes, pero no se

⁴¹ SIMONDS, R. HIV transmission by organ and tissue transplantation. AIDS 1993;7(Suppl 2):S35-8

⁴² CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Guidelines for preventing transmission of human immunodeficiency virus through transplantation of human tissue and organs. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1994; 43:1-17.

⁴³ TJABBES, H. Donor screening: an overview of current regulation and practices in Europe. Transplant Proc 1996;28:2950-2.

⁴⁴ ALTER, HJ, *et al.* Prevalence of human immunodeficiency virus type 1 p24 antigen in US blood donors: an assessment of the efficacy of testing in donor screening. The HIV-Antigen Study Group. N Engl J Med 1990; 323:1312-7.

⁴⁵ HO, M. Advances in understanding cytomegalovirus infection after transplantation. Transplant Proc 1994; 26:7-11.

⁴⁶ DUMMER, JS, *et al.* Early infections in kidney, heart, and liver transplant recipients on cyclosporine. Transplantation 1983; 36:259-67.

⁴⁷ CHOU, SW. Cytomegalovirus infection and reinfection transmitted by heart transplantation. J Infect Dis 1987; 155:1054-6.

⁴⁸ CHOU, SW. Acquisition of donor strains of cytomegalovirus by renal transplant recipients. N Engl J Med 1986;314:1418-23.

acepta completamente debido a la escasa información adquirida y al alto porcentaje de falsos positivos⁴⁹.

5.2.1.3 Virus del Epstein-Barr (VEB). Su transmisión a receptores negativos, aumenta el riesgo de desarrollar enfermedades linfoproliferativas. Debido a la alta prevalencia de infección latente en la población adulta (IgG positiva mayor del 90%), la utilidad de la información relacionada con la detección de VEB es reducida. No obstante, se puede recomendar por su elevado valor predictivo positivo (99.8%)⁵⁰.

5.2.1.4 Virus de Hepatitis B (VHB). La velocidad de transmisión depende de la etapa de infección en el donante (presencia o ausencia de viremia y/o la replicación del virus en el hígado) y el estado inmunológico del receptor como la presencia de Anticuerpos contra el Antígeno de superficie de la Hepatitis B (Anti-HBsAg). Diversos marcadores, que reflejan la etapa y el curso de la infección, pueden determinar el riesgo de transmisión⁵¹:

Antígeno de superficie de la Hepatitis B (HBsAg): Se debe realizar, ya que su positividad se asocia regularmente aunque no siempre con transmisión al receptor⁵¹
^{52 53}

Anticuerpos contra el core de la Hepatitis B (Anti-HBc): Es determinante como marcador de infección temprana por el virus y permite identificar la circulación continua del DNA y/o virus en el hígado. Debe ser evaluado en todos los donantes de órganos⁵⁴.

⁴⁹ DELMONICO FL y SNYDMAN DR. Op. cit., p.30.

⁵⁰ SCHAFFNER, Andraeas. Op. cit., p.31.

⁵¹ LUTWICK, LI, *et al.* The transmission of hepatitis B by renal transplantation. Clin Nephrol 1983; 19:317–9.

⁵² DAVIS, CL; GRETCH, DR y CARITHERS RL Jr. Hepatitis B and transplantation. Infect Dis Clin North Am 1995; 9:925–41.

⁵³ CHAN, PC, *et al.* The impact of donor and recipient hepatitis B surface antigen status on liver disease and survival in renal transplant recipients. Transplantation 1992; 53:128–31.

⁵⁴ MARUSAWA, H, *et al.* Latent hepatitis B virus infection in healthy individuals with antibodies to hepatitis B core antigen. Hepatology 2000; 31:488–95.

Anticuerpos contra Antígeno de Superficie (Anti-HBsAg): Recomendado por algunos expertos, para determinar la naturaleza del Test de Anti-HBc positivo y debido a que el riesgo de transmisión en órganos extrahepáticos es menor en donantes positivos⁵⁵.

Otros autores han encontrado que, independientemente del estado de anticuerpos contra el antígeno de superficie, los riñones de donantes con IgG anti-HBc positivo, IgM anti-HBc negativo y Antígeno de superficie negativo, se pueden utilizar con seguridad en receptores con historial de vacunación (incluso si son Anti-HBs negativos) o infección por el VHB. Sin embargo, se estableció que incluso en ausencia de infección clínica evidente, algunos pacientes mostraron seroconversión con respecto a su estatus de Anti-HBs⁵⁶.

PCR para VHB: Cuando el tiempo lo permita y bajo situaciones en las cuales el diagnóstico no se ha establecido claramente⁵⁷.

5.2.1.5 Virus de Hepatitis C (VHC). Presenta una probabilidad de transmisión mayor al 50%, de donantes con anti-HBc positivos a receptores negativos^{58 59 60 61 62}. Generalmente tiene un curso asintomático crónico y lentamente progresivo

⁵⁵ DELMONICO FL y SNYDMAN DR. Op. cit., p.30.

⁵⁶ MADAYAG, RM, *et al.* Use of renal allografts from donors positive for hepatitis B core antibody confers minimal risk for subsequent development of clinical hepatitis B virus disease. *Transplantation* 1997; 64:1781–6.

⁵⁷ CIROCCO, R, *et al.* The presence of hepatitis B core antibody does not preclude kidney donation: lack of viral DNA in the serum and biopsies of core antibody–positive donors and clinical follow-up. *Transplantation* 1997; 63:1702–3.

⁵⁸ BOUTHOT, BA, *et al.* Long-term follow-up of hepatitis C virus infection among organ transplant recipients: implications for policies on organ procurement. *Transplantation* 1997; 63: 849–53.

⁵⁹ PEREIRA, BJ, *et al.* Prevalence of hepatitis C virus RNA in organ donors positive for hepatitis C antibody and in the recipients of their organs. *N Engl J Med* 1992; 327:910–5.

⁶⁰ PEREIRA, BJ, *et al.* Screening and confirmatory testing of cadaver organ donors for hepatitis C virus infection: a US National Collaborative Study. *Kidney Int* 1994; 46:886–92.

⁶¹ PFAU, PR, *et al.* Hepatitis C transmission and infection by orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19:350–4.

⁶² WREGHITT, TG, *et al.* Transmission of hepatitis C virus by organ transplantation in the United Kingdom. *J Hepatol* 1994; 20: 768–72.

que puede desencadenar cirrosis, insuficiencia o cáncer hepático luego de 5 a 20 años posterior a la infección⁶³.

En una cohorte de 29 receptores con anticuerpos negativos para VHC que recibieron órganos de donantes positivos (confirmado mediante Elisa de primera generación), no mostraron diferencias significativas en la supervivencia del injerto ni en la mortalidad después de 5 a 9 años en comparación con el grupo control (Órganos negativos para VHC). Sin embargo, el riesgo de enfermedad hepática crónica, fue 4.4 veces mayor y se registro una muerte debido a infección por Hepatitis C con posterior rechazo del hígado trasplantado⁵⁹. En otro estudio, se demostró que casi la totalidad de receptores seronegativos se infectaron con órganos positivos para Hepatitis C y alrededor del 50% desarrollaron enfermedades hepáticas y uno de ellos falleció por Insuficiencia Hepática 55 meses después del trasplante renal⁶².

Es importante tener en cuenta que una respuesta de anticuerpos ausente o retardada, puede dificultar el diagnóstico de Hepatitis C, por lo que este no puede basarse exclusivamente en la detección de anticuerpos, ya que con frecuencia puede requerir PCR para la detección de RNA viral⁶⁴. Todos los donantes deben tener la prueba de detección de anticuerpos anti-VHC, de gran especificidad (98%) y con bajo valor predictivo positivo (55,1%), que puede desencadenar la exclusión de potenciales donantes. La detección de RNA por PCR es el mejor predictor de transmisión y enfermedad hepática asociada, aunque su negatividad no excluye la transmisión y no es práctico para el tamizaje de donantes cadavéricos.

5.2.1.6 Toxoplasma Gondii. Puede desencadenar infecciones potencialmente mortales en receptores seronegativos. Debido a la propensión de persistir en su forma enquistada en miocardio, los receptores de trasplantes de corazón son particularmente susceptibles a desarrollar esta infección^{65 66}, pero también se han documentado casos mortales en trasplante renal^{67 68} y trasplante de hígado⁶⁹. El

⁶³ KIYOSAWA, K, *et al.* Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology* 1990; 12:671–5.

⁶⁴ PREIKSAITIS, JK, *et al.* Serologic responses to hepatitis C virus in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 1997; 64:1775–80.

⁶⁵ LUFT, BJ, *et al.* Primary and reactivated Toxoplasma infection in patients with cardiac transplants: clinical spectrum and problems in diagnosis in a defined population. *Ann Intern Med* 1983; 99:27–31.

⁶⁶ WREGHITT, TG, *et al.* Toxoplasmosis in heart and heart and lung transplant recipients. *J Clin Pathol* 1989; 42:194–9.

⁶⁷ MASON, JC, *et al.* Toxoplasmosis in two renal transplant recipients from a single donor. *Transplantation* 1987; 44:588–91.

riesgo de transmisión de un donante seropositivo, sin profilaxis es mayor en receptores seronegativos de corazón (50%), hígado (20%) y riñón (1%) respectivamente. Presenta una alta prevalencia que varía geográficamente (10-75%). Aunque la profilaxis para *Pneumocystis carinii* ha disminuido su incidencia^{70,71}, todo donante debe ser evaluado para detectar la presencia de anticuerpos contra el *Toxoplasma*.

5.2.1.7 Virus Linfotrópico de células T humanas Tipo 1 y 2 (HTLV-1/ HTLV-2).

La mayoría de las infecciones son clínicamente asintomáticas, pero en algunos casos se han asociado con leucemia de células T del adulto o enfermedades neurológicas crónicas (especialmente el HTLV-1). Las pruebas generalmente detectan anticuerpos de reacción cruzada con el HTLV-1/2. La seroprevalencia en Europa y Estados Unidos en donantes de sangre es menor al 0,5%, mientras que un estudio francés mediante Westernblot encontró una prevalencia del 0.47% en potenciales donantes⁷², en donde 4 de los 6 resultados fueron falsos positivos. Se transmite principalmente por vía sexual, lactancia materna y sangre. Aunque no se ha documentado la transmisión por trasplantes, se han presentado dos informes: un caso de mielopatía luego de transfusión sanguínea en trasplante cardíaco y otro de linfoma/leucemia de células T en un trasplante renal, ambos seropositivos para HTLV-1^{73 74}, por lo cual algunos recomiendan el tamizaje y en otros países es obligatorio.

Finalmente, las infecciones por microorganismos multirresistentes como *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente, enterococos resistentes a

⁶⁸ RENOULT, E, *et al.* Toxoplasmosis in kidney transplant recipients: report of six cases and review. *Clin Infect Dis* 1997; 24:625–34.

⁶⁹ MAYES, JT, *et al.* Transmission of *Toxoplasma gondii* infection by liver transplantation. *Clin Infect Dis* 1995; 21:511–5.

⁷⁰ ORR, KE, *et al.* Outcome of *Toxoplasma gondii* mismatches in heart transplant recipients over a period of 8 years. *J Infect* 1994; 29:249–53.

⁷¹ KEOGH, A, *et al.* Mini-dose trimethoprim with sulphamethoxazole prevents pneumocystis and toxoplasmosis infections after heart transplantation. *Transplant Proc* 1992; 24:2263.

⁷² CLAQUIN, J, *et al.* Human T lymphotropic virus 1-2 positive antibodies in potential organ donors in France. *Transplant Proc* 1996; 28:189–90.

⁷³ GOUT, O, *et al.* Rapid development of myelopathy after HTLV-I infection acquired by transfusion during cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1990; 322:383–8.

⁷⁴ JENKS, PJ, *et al.* Development of human T-cell lymphotropic virus type I-associated adult T-cell leukemia/lymphoma during immunosuppressive treatment following renal transplantation. *Clin Infect Dis* 1995; 21:992–3.

vancomicina, o Burkholderia cepacia pueden ser un obstáculo insuperable para el trasplante.

5.2.2 Tamizaje en el receptor. Según Schaffner⁷⁵, los objetivos del Tamizaje en el receptor de órgano están enfocados en determinar el estado inmune del receptor contra patógenos comunes que pueden ser transmitidos por trasplantes (Citomegalovirus, Toxoplasma gondii y Hepatitis B, con secuelas graves ante una primoinfección), permitir la asignación de órganos de donantes infectados con un patógeno determinado a beneficiarios que ya son portadores de este agente, como la infección por el VHC, reconocer y posiblemente tratar las infecciones que se pueden exacerbar o reactivar después de la inmunosupresión (tuberculosis, coccidioidomicosis, histoplasmosis, estrongiloidiasis) y evitar el trasplante en pacientes con mal pronóstico en el post-operatorio (infección por VIH o la colonización de ciertas bacterias multirresistentes).

Una valoración tanto clínica como paraclínica es clave para la detección de infecciones ocultas o latentes que, además debe incluir en todos los pacientes una radiografía de tórax en 2 planos para la detección de infiltrados y secuelas de infecciones crónicas como la tuberculosis, coccidioidomicosis o histoplasmosis, prueba de la tuberculina y exámenes de heces para parásitos. A pesar de que se realiza a menudo en receptores de trasplantes, no hay pruebas de que la evaluación radiológica de focos dentales y su erradicación sea necesaria⁷⁶. Así mismo, la Tomografía de senos paranasales solo esta justificada en pacientes con fibrosis quística en trasplantes de pulmón y aquellos con cuadro clínico de sinusitis.

5.3 TRASPLANTE RENAL

El trasplante renal se constituye como el trasplante de órgano sólido más común en los Estados Unidos. En el 2001, se registraban 23.848 trasplantes de órganos sólidos, de los cuales el 59% correspondieron al Riñón. Sin embargo, en esta misma época, 64.000 pacientes se encontraban en lista de espera y de estos aproximadamente el 5% murieron a la espera de un riñón donante. Los diagnósticos más frecuentes en los receptores de trasplante renal fueron enfermedades glomerulares (24%), diabetes (20%), nefroesclerosis hipertensiva

⁷⁵ SCHAFFNER, Andraeas. Op. cit., p.31.

⁷⁶ MEYER, U, *et al.* Heart transplants: assessment of dental procedures. Clin Oral Invest 1999; 3:79–83

(14%), síndrome de riñón poliquístico (9%) y enfermedades tubulares e intersticiales (5%)⁷⁷.

El tiempo de espera para un trasplante renal por donante cadavérico varía de 422 a 1453 días, dependiendo del tipo de sangre del receptor⁷⁸.

El pronóstico del injerto se relaciona directamente con la fuente del riñón donante. En la actualidad, cada año se realizan 15.000 trasplantes renales en Estados Unidos, con tasas de supervivencia del injerto cadavérico mayores del 90% al primer año⁷⁸. Sin embargo, los receptores de donantes vivos, tienen menores tasas de mortalidad con relación a receptores de donante cadavérico; aunque estos valores están determinados por múltiples factores tanto del donante como del receptor. La supervivencia del receptor de trasplante renal con donante cadavérico es del 80% a cinco años, pero se eleva al 90% en trasplantes con donante vivo.

Dentro de las contraindicaciones para la donación de órganos se pueden citar una patología significativa en el órgano que será trasplantado, alteración mental significativa en el donante y/o receptor, enfermedad transmisible (VIH, sepsis), incompatibilidad inmunológica o de grupo sanguíneo ABO, alto riesgo de morbi-mortalidad perioperatoria, neoplasias y edades extremas⁷⁹.

En el procedimiento, el injerto normalmente se coloca de forma extra-peritoneal en la fosa ilíaca del receptor. La fosa ilíaca izquierda comúnmente se evita en receptores mayores de 40 años debido a la prevalencia de diverticulosis en este grupo de pacientes, lo cual puede generar confusión ante un episodio de diverticulitis o de inflamación aguda en el riñón transplantado. El riñón no funcional por lo general no se remueve⁷⁹.

Las principales causas de disfunción Temprana (1-12 semanas) del Injerto Renal⁷³ son rechazo agudo, nefrotoxicidad por ciclosporina, obstrucción del tracto urinario, recurrencia de enfermedad renal primaria e infección; mientras que la obstrucción, nefrotoxicidad por ciclosporina y otros medicamentos (Inhibidores de la enzima

⁷⁷ SCIENTIFIC REGISTRY OF TRANSPLANT RECIPIENTS WEB SITE, www.ustransplant.org.

⁷⁸ RAMOS, E; AOUN, S y HARMON WE. Expanding the donor pool: Effect on graft outcome. J Am Soc Nephrol 2002;13:2590-2599.

⁷⁹ BRENNER, BM, ed. Brenner and Rector's The Kidney 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000:2542-2590.

covertidora de angiotensina, Trimetoprim), la infección por citomegalovirus, estenosis de arteria renal, recurrencia de enfermedad primaria especialmente glomerulonefritis, hipertensión, pielonefritis y el rechazo hacen parte de las causas de disfunción tardía del Injerto⁸⁰.

Las causas más comunes de mortalidad en receptores de trasplante renal son la enfermedad cardiovascular, infecciones y cáncer. La muerte del paciente, constituye la segunda causa de falla del injerto, a menudo como resultado de la morbilidad adquirida previa al trasplante. Las principales causas de morbilidad después del trasplante, además del rechazo, son la hipertensión arterial (46%), cataratas (24%), necrosis avascular (18%), tumores malignos (14%), infección del tracto urinario (17%), neumonía (9 %), diabetes inducida por esteroides (6%), hepatitis crónica (6%), enfermedad ácido péptica (4%), diverticulitis (3%), infarto de miocardio (4%) y los accidentes cerebrovasculares (2%)⁸¹.

Las complicaciones post-quirúrgicas pueden ser de carácter urinario (obstrucción ureteral, escape urinario, infección, retención de coagulos), hemorragicas y alteraciones del sistema linfático (hematuria, linfocele), vasculares (trombosis de la arteria renal), rechazo (hiperagudo, agudo y crónico), sistema cardiovascular (hipertensión e hiperlipidemia) e infecciones.

El rechazo Aproximadamente del 15 al 20% de pacientes con trasplante renal tiene episodios recurrentes de rechazo agudo. El rechazo se divide en tres categorías: hiperagudo, agudo y crónico, aunque hay superposición de características entre estas categorías:

Rechazo hiperagudo: Se produce en el quirófano pocos minutos después de la revascularización, donde el riñón se vuelve cianótico y sobreviene una destrucción agresiva. Esta forma de rechazo consiste en una cascada inmunológica caracterizada por agregación plaquetaria, degranulación y obstrucción microvascular⁸². Por lo general se correlaciona con la presencia de anticuerpos preformados circulantes contra antígenos del donante. Actualmente es raro, ya que los anticuerpos pueden ser fácilmente detectados en una prueba cruzada previa al trasplante.

⁸⁰ MCGEOWN, MG, ed. Clinical Management of Renal Transplantation. Dordrecht: Kluwer; 1992.

⁸¹ FREEMAN, L y AWAD, H. Evaluation and Management of Solid Organ Transplant Patients in the Emergency Department. Emergency Medicine Reports. Vol. 25, no. 2

⁸² TOWNSEND CM, ed. Sabiston Textbook of Surgery. 16 ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001. p. 429-466.

Rechazo agudo: La mayoría de los pacientes tienen al menos un episodio de rechazo agudo en los días y semanas posteriores al trasplante por infiltración celular de linfocitos y macrófagos, con la posterior alteración vascular. Las manifestaciones clínicas características son fiebre, malestar general, oliguria, hipertensión y sensibilidad del injerto renal asociado a proteinuria, hematuria, cilindros hemáticos, leucocitosis y elevación de la creatinina. Sin embargo, con los nuevos agentes inmunosupresores, la mayoría de estos síntomas rara vez se observan, siendo el deterioro de la función renal el único hallazgo. La gammagrafía de perfusión con radioisótopos es el método diagnóstico aunque una biopsia puede ser necesaria para el diagnóstico definitivo. El tratamiento incluye esteroides, munitomab CD-3 (anticuerpo murino conocido como OKT3 que disminuye la respuesta inmunológica celular) y suero anti-linfocítico (Preparaciones de anticuerpos monoclonales anti-linfocíticos)⁸³.

Rechazo crónico o Nefropatía crónica del injerto: Definido como la disminución progresiva de la función del injerto no causada por la interrupción del efecto inmunosupresor, la recurrencia de enfermedad renal o complicaciones quirúrgicas. Es la causa más frecuente de falla en el injerto actualmente, se presenta típicamente con hipertensión, aumento progresivo de creatinina y proteinuria. Diversos factores juegan un papel determinante en su origen, como bajas dosis de inmunosupresores, pobre adherencia al tratamiento, toxicidad secundaria a medicamentos, daño por isquemia-reperfusión e incompatibilidad del HLA.

La infección se constituye como una de las causas más comunes de mortalidad en pacientes con trasplante renal especialmente por neumonía, sepsis, peritonitis y meningitis. El factor de riesgo más importante es la intensidad de la inmunosupresión, que asociados a la edad, desnutrición, largos periodos de diálisis, persistencia de focos infecciosos, presencia de virus como la hepatitis B o C, Virus del Ebstein-Barr, Virus del herpes simple (VHS), Virus de inmunodeficiencia humana (VIH), uso de catéteres, uremia e hiperglicemia constituyen los factores de riesgo más importantes⁸⁴.

La incidencia de infecciones en pacientes trasplantados está determinada por el tiempo posterior al trasplante⁸⁵:

⁸³ PONTICELLI, C. Renal transplantation strengths and shortcomings. *J Nephrol* 2001;14(suppl 14):S16

⁸⁴ RUBIN, RH. Infectious disease complications of renal transplantation. *Kidney Int* 1993;44:221-236.

⁸⁵ TINTINALLI, JE; KELEN, GD y STAPCZYNSKI, JS, ed. *Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*. 5 ed. McGraw Hill; 2000:422-427, 644-660.

0-1mes: Infecciones en el post-operatorio, infecciones del tracto urinario (*Escherichia coli*), infección por catéter (*Staphylococcus aureus* y *Streptococcus viridans*), infección de la herida (*Streptococcus viridans*), neumonia (*Streptococcus pneumoniae*).

1-6 meses: Citomegalovirus, virus del Epstein Barr, neumonia por *Pneumocystis carinii*, meningitis (*Listeria monocytogenes*), sepsis fungica.

Mayor de 6 meses: Si se conserva una buena función del injerto se presentan las mismas infecciones que la población general. También se reportan infecciones crónicas con virus moduladores (Hepatitis B o C), que generan daño permanente en órganos blanco e infecciones oportunistas agudas y crónicas si se presenta rechazo crónico.

5.4 TERAPIA INMUNOSUPRESORA

Los objetivos del tratamiento inmunosupresor en los receptores de trasplante renal no se limitan al control de episodios de rechazo sino también a la disminución de efectos tóxicos, complicaciones metabólicas y potencial de malignidad. Varios de los agentes inmunosupresores que reciben los receptores de trasplante poseen actividad in-vitro protectora contra gérmenes específicos, mejoran la actividad de algunos agentes antimicrobianos o tienen interacciones con estos.

El reconocimiento de las características únicas de estos agentes y la evolución en el espectro de infecciones oportunistas tiene implicaciones para el diagnóstico diferencial, tratamiento y profilaxis de infecciones en receptores de trasplantes de órganos sólido⁸⁶. Durante casi dos décadas los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus) han sido el pilar de la terapia inmunosupresora, pero en la actualidad la nefrotoxicidad y neurotoxicidad limitan su uso. Dentro de los principales agentes inmunosupresores encontramos:

5.4.1 Micofenolato mofetil (mmf). Es un profármaco tipo Ester de ácido micofenólico producido a partir del hongo *penicillium brevicompactum*. Se convierte en ácido micofenólico, inhibidor no competitivo de la deshidrogenasa inosina monofosfato, una enzima clave para la síntesis de las purinas. Su acción antiproliferativa se dirige principalmente hacia los linfocitos ya que estos no

⁸⁶ HUSAIN, S y NINA, S. The Impact of Novel immunosuppressive Agents on Infections in Organ Transplant Recipients and the Interactions of These Agents with antimicrobials. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 35:53–61

pueden utilizar de manera eficiente vías alternas para la síntesis de guanosina: en cultivos de linfocitos, causa la reducción del Guanosintrifosfato intracelular y la desoxiguanosina trifosfato, disminuyendo así su proliferación⁸⁷. En ensayos clínicos el MMF, ha demostrado ser superior a la azatioprina en la reducción del número de episodios de rechazo en receptores de corazón, riñón, hígado y pulmón.

Aunque se ha establecido una relación con Citomegalovirus (CMV), el mecanismo por el cual incrementa el riesgo de infección es poco conocido. Además, debido a que la recuperación de la infección por CMV es dependiente de la expansión de células NK y Linfocitos T activados específicos contra el virus, la depresión de la respuesta de Linfocitos T por MMF puede jugar un papel determinante⁸⁸. El tipo de profilaxis para CMV al parecer influye en la incidencia de enfermedad en receptores de trasplante que reciben MMF. No obstante, ninguno de los estudios con Ganciclovir como profilaxis documentó una diferencia significativa con relación a la incidencia de enfermedad por CMV entre los pacientes que recibieron Micofenolato y los que no lo recibieron.

5.4.2 Ciclosporina. Es un péptido fúngico con actividad inmunosupresora potente. Bloquea la transcripción del RNA mensajero (mRNA) que codifica la Interleuquina 2 (IL-2) y otras citoquinas proinflamatorias inhibiendo la proliferación de las células T. Aunque actúa sola, es más eficaz en combinación con glucocorticoides y MMF.

5.4.3 Tacrolimus. Presenta el mismo mecanismo de acción que la ciclosporina, puede sustituir esta o servir como tratamiento alternativo en pacientes cuyo rechazo no responde adecuadamente a ciclosporina.

5.4.4 Sirolimus. Macrolido derivado de la bacteria *Streptomyces higroscopicus* con potente actividad inmunosupresora. Una vez ingresa a la célula se une a la inmunofilina FKBP-12. Regula la traducción del RNAm necesario para la división celular y por lo tanto inhibe la progresión de la fase G1 a la fase S del ciclo celular. Ha demostrado sinergismo con la ciclosporina.

5.4.5 Glucocorticoides. Son coadyuvantes útiles en la terapia inmunosupresora. La prednisona en dosis altas suele corregir eficazmente el rechazo. Por lo general

⁸⁷ ALLISON, AC y EUGUI EM. Purine metabolism and immunosuppressive effects of mycophenolate mofetil (MMF). Clin Transplant 1996; 10: 77–84.

⁸⁸ HEEMANN, U, *et al.* Mycophenolate mofetil inhibits lymphocyte binding and the upregulation of adhesion molecules in acute rejection of rat kidney allografts. Transplant Immunol 1996; 4:64–7

se administran 200-300 mg de prednisona inmediatamente antes del trasplante y la dosis se reduce en una semana hasta 30 mg. En el tratamiento del rechazo agudo se administra entre 0.5 y 1.0 g de metilprednisolona inmediatamente después de diagnosticar los signos iniciales de rechazo, continuando la misma dosis una vez al día por tres días; si el medicamento es eficaz, los resultados suelen manifestarse en un plazo de 96h.

Un estudio de tres años comparó las complicaciones infecciosas durante los seis primeros meses en dos cohortes consecutivas de receptores de trasplante renal cadavérico: una cohorte de 82 pacientes recibió azatioprina, ciclosporina y prednisona mientras que la segunda cohorte de 76 pacientes recibió micofenolato mofetil, ciclosporina y prednisona. En la cohorte donde se administró Micofenolato mofetil se evidenció un 58% de infección en comparación con el 66% en aquellos que recibieron azatioprina. En la cohorte de Micofenolato mofetil predominaron las infecciones virales por citomegalovirus (39.5%) y bacterianas por Gram Negativos (32.9%), mientras que el tipo de infección más común fue la infección de vías urinarias (bacteriuria sintomática en un 28,9%) seguido de gastroduodenitis por citomegalovirus (21%)⁸⁹.

5.5 INFECCIONES BACTERIANAS

Las infecciones bacterianas que pueden ser transmitidas por donante comprenden los siguientes microorganismos⁹⁰: Bacilos entéricos gram negativos, *Pseudomona aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* (incluyendo meticilino resistentes-MRSA), *Bacteroides fragilis*, *Treponema pallidum* (sífilis), *Salmonella* spp, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Streptococcus milleri*.

5.5.1 Infección de vías urinarias. Las infecciones bacterianas en receptores de trasplante renal tienen una incidencia del 47% donde las correspondientes al tracto urinario constituyen una de las complicaciones más frecuentes, ya que pueden presentarse en el 28 al 90% de los pacientes⁹¹. El riesgo de infección se presenta desde los primeros meses luego del trasplante. La bacteremia asociada a estas infecciones aumenta en un 11% la mortalidad en los receptores de injertos

⁸⁹ BERNABEU-WITTEL, M, E *et al.* Infections in Renal Transplant Recipients Receiving Mycophenolate Versus azathioprine-Based Immunosuppression. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21:173–180

⁹⁰ FISCHER, Staci. Infections Complicating Solid Organ Transplantation. *Surg Clin N Am* 86 2006 1127–1145

⁹¹ WYNER, LM. The evaluation and management of urinary tract infections in recipients of solid-organ transplants. *Semin. Urol.* 1994. 12:134–139

renales⁹². Un estudio de 63 pacientes en el 2007, concluyo que el 72% de las infecciones urinarias se presentaron después de los primeros 6 meses y solo el 13.3% en el primer mes postrasplante⁹³. Además, un estudio retrospectivo de 28.942 pacientes en Estados Unidos evidenció que el inicio tardío en la infección de vías urinarias se asocia considerablemente con una mayor incidencia de pérdida del injerto y muerte⁹⁴.

Entre los factores de riesgo para desarrollar infección de vías urinarias que presentan los pacientes sometidos a trasplante se encuentran:

Factores relacionados con el huésped: De carácter preoperatorio como el sexo femenino, diabetes mellitus, anomalías del tracto urinario, diálisis prolongada. De carácter intraoperatorio como órganos de donantes cadavéricos, órganos de donantes infectados y retrasplante. De carácter posoperatorios como inmunosupresión excesiva, disfunción del injerto e instrumentación del tracto urinario.

Factores relacionados con el injerto: Como en casos de riñón proveniente de donante cadavérico y rechazo agudo.

Factores anatómicos: Reflujo, estasis o litiasis.

La etiología de las infecciones bacterianas del tracto urinario en receptores de trasplantes es similar a la observada en la población general, donde más del 70% son ocasionadas por bacterias Gram negativas.

Un estudio de tipo cohorte retrospectivo de 500 receptores de trasplante renal en dos centros de trasplante de los Estados Unidos por 6 años, reporta que 230 pacientes (43%) desarrollaron una o más infecciones de vías urinarias durante un seguimiento de 42 meses, asociados a factores de riesgo como sexo femenino, edad avanzada, enfermedad por reflujo y donantes cadavéricos. Los agentes

⁹²SOUZA, RM, y OLSBURGH, J. Urinary tract infection in the renal transplant patient. *Nature clinical practice nephrology*. Mayo, 2008. vol. 4, no. 5, p. 252-264

⁹³SENGER, SS, *et al.* Urinary tract infections in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2007; 39: 1016-1017

⁹⁴ABBOTT, KC, *et al.* Late urinary tract infection after renal transplantation in the United States. *Am J Kidney Dis* 2004;44: 353-362

etiológicos mas comunes fueron *Escherichia coli* (29%), *Enterococcus* (24%), *Staphylococcus* (12%), *Klebsiella* (10%), *Streptococcus* y *Pseudomona* (4%) y con un menor porcentaje Hongos y otros gérmenes. Además, se determinó un incremento de la mortalidad en receptores de trasplante renal⁹⁵.

5.5.2 *Listeria monocytogenes*. Los receptores de trasplante tienen alto riesgo de infección durante los dos primeros meses después de la cirugía, aunque también se pueden presentar casos en otro período de tiempo. El manejo inmunosupresor para casos de rechazo incrementa el riesgo de infección. Además esta puede ser transmitida por comida contaminada y es más común durante los meses de julio a octubre. Dos terceras partes de los infectados presentan compromiso del sistema nervioso central con cuadros de meningitis, meningoencefalitis y encefalitis; mientras que en el tercio restante se evidencia bacteriemia primaria. Otras manifestaciones inusuales que se han descrito son neumonía, endoftalmitis, abscesos rectales, miocarditis y diarrea cuando la vía de entrada es el tracto gastrointestinal. Una mortalidad del 8% se ha asociado con meningitis, relacionada con infección en receptores de trasplante renal⁹⁶.

5.5.3 *Legionella subespecies*. En receptores de trasplante de órgano sólido puede ser adquirida en la comunidad o a nivel hospitalario, diagnosticada semanas después del trasplante o coincidiendo con episodios de rechazo. Típicamente causa neumonía, abscesos pulmonares y cavitaciones. Se han reportado casos de peritonitis en receptores de trasplante renal. La mortalidad es alta. La infección nosocomial se relaciona con los sistemas de ventilación. La transmisión ha sido vinculada con fuentes hídricas, respiradores, nebulizadores, humidificadores, refrigeradores y aerosoles contaminados. En receptores de trasplante renal la dosis de corticoides y el número de días con hemodiálisis constituyen factores de riesgo para legionelosis⁹⁷.

5.5.4 *Nocardia subespecies*. Se reportan primariamente en receptores de trasplante renal y cardiaco. La fiebre se desarrolla en el 4% de los pacientes. La infección pulmonar es el cuadro clínico más común, mientras que los abscesos cerebrales, meningitis, y ventriculitis son manifestaciones que se han sido reportadas. El compromiso cutáneo puede ocurrir de forma aislada como una

⁹⁵ CHUANG, P; PARIKH CR y LANGONE A. Urinary tract infections after renal transplantation: a retrospective review at two US transplant centers. *Clin Transplant* 2005; 19: 230–235.

⁹⁶ SCHROTER, G, y WEIL, R. *Listeria monocytogenes* infection after renal transplantation. *Arch. Intern. Med.* 1977;137:1395–1399.

⁹⁷ ARNOULTS, P, *et al.* *Legionella pneumophila* peritonitis in a kidney transplant patient. *Scand. J. Infect. Dis* 1991. 23:119–122.

manifestación de enfermedad diseminada. Los factores de riesgo incluyen tratamiento para rechazo, altas dosis de Prednisolona, inmunosupresión con azatioprina asociada a ciclosporina⁹⁸.

5.5.5 Salmonella subespecies. En Estados Unidos, la incidencia anual de infección por salmonella no tifoidea en receptores de trasplante renal es 20 veces más común que en la población general de adultos; siendo más alta en las regiones tropicales⁹⁹. La infección esta muy asociada a la terapia anti-rechazo¹⁰⁰. La presentación mas común es la enfermedad febril con bacteriemia. Otras manifestaciones clinicas incluyen infecciones del tracto urinario (pielonefritis, orquitis, prostatitis y abscesos perirrenales), gastroenteritis, manifestaciones focales (abscesos de tejidos blandos en áreas sacras, perianales y dientes), artritis séptica, infecciones pulmonares (neumonía, abscesos, derrame pleural y embolia pulmonar séptica), infecciones vasculares (aneurismas saculares, fistulas arteriovenosas, pseudoaneurismas en el muñón arterial de riñones trasplantados), sinusitis, meningitis, colecistitis y peritonitis. Los episodios de recurrencia son comunes.

5.5.6 Infecciones invasivas con Staphylococcus aureus adquirido en la comunidad. Tradicionalmente las infecciones por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (MRSA) son complicaciones adquiridas en el hospital luego del trasplante. La emergencia de MRSA adquirido en la comunidad se ha convertido en un alarmante problema de salud pública. En Estados Unidos, este tipo de infección se ha asociado con bacterias resistentes a los betalactamicos y la eritromicina; sin embargo no se ha establecido con claridad su relación con el curso del trasplante ni su identificación como factor predisponente. La presencia de enfermedades concomitantes como la Diabetes, se ha establecido como factor de riesgo para el desarrollo de este tipo de infecciones.

Recientemente, Linares y colaboradores reportaron un bajo porcentaje de infección por MRSA en 416 receptores de trasplante renal quienes fueron seguidos prospectivamente por tres años. En este estudio, 58 pacientes desarrollaron infecciones y solo 2 de estas infecciones correspondieron a MRSA. En este grupo de pacientes, las infecciones por esta bacteria se presentaron típicamente durante los primeros tres meses y las regiones de mayor compromiso fueron el abdomen y el tracto respiratorio superior.

⁹⁸ WYNER, LM. Op. cit., p.43.

⁹⁹ DHAR, JM, *et al.* Non-typhoid *Salmonella* in renal transplant recipients: a report of twenty cases and review of the literature. Q. J. Med. 1991;78:235–250

¹⁰⁰HUANG, J, *et al.* Salmonella infection in renal transplant recipients. Transplant. Proc.1994: 26:2147

Además el MRSA, es el responsable de otras manifestaciones clínicas como neumonía, osteomielitis, infecciones de piel y tejidos blandos, abscesos y fascitis necrotizante.

5.6 INFECCIONES VIRALES

Los virus constituyen las causas más comunes e importantes de infección oportunista en un trasplante. El riesgo de infección viral, está en función del virus, la intensidad de la inmunosupresión para prevenir el rechazo y otros factores del huésped que regulan la susceptibilidad¹⁰¹.

Epidemiológicamente, algunos son el resultado de las exposiciones de la comunidad (influenza, adenovirus), mientras que otros son comúnmente transmitidos con el aoinjerto (citomegalovirus, virus de Epstein-Barr), y en ciertos casos son el resultado de exposiciones más antiguas reactivadas por la inmunosupresión (varicela y varicela zoster). También son comunes infecciones múltiples y simultáneas, virales y no virales, como el Citomegalovirus (CMV) y el virus del herpes humano 6 (VHH-6) o CMV y neumonía^{102 103 104}.

La infección viral, tanto sintomática como asintomática, tiene efectos directos, propios de la enfermedad invasiva (lesión celular y tisular) y efectos indirectos, que incluyen la alteración de la respuesta inmune a través de citoquinas, quimoquinas y factores de crecimiento que conllevan a la supresión del sistema inmune, lo cual predispone a otras infecciones oportunistas. Además los virus pueden alterar la expresión de antígenos de superficie y la regulación de la proliferación celular, favoreciendo el rechazo del tejido y la oncogénesis respectivamente¹⁰⁵¹⁰⁶¹⁰⁷.

¹⁰¹ KOTTON, C. y FISHMAN JA. Viral infection in the renal transplant recipient. *Viruses in Transplantation J Am Soc Nephrol* 2005, 16: 1758–1774.

¹⁰² TONG, CY, *et al.* Association of human herpesvirus 7 with cytomegalovirus disease in renal transplant recipients. *Transplantation* 2000, 70: 213–216.

¹⁰³ KIDD, IM, *et al.* Prospective study of human betaherpesviruses after renal transplantation: Association of human herpesvirus 7 and cytomegalovirus co-infection with cytomegalovirus disease and increased rejection. *Transplantation* 2000, 69: 2400–2404.

¹⁰⁴ CHAPENKO, S, *et al.* Co-infection of two beta-herpesviruses (CMV and HHV-7) as an increased risk factor for 'CMV disease' in patients undergoing renal transplantation. *Clin Transplant* 2000,14: 486–492.

¹⁰⁵ LJUNGMAN, P. Beta-herpesvirus challenges in the transplant recipient. *J Infect Dis* 2002, 186[Suppl 1]: S99–S109.

¹⁰⁶ BOECKH, M. y NICHOLS, WG. Immunosuppressive effects of beta-herpesviruses. *Herpes* 2003, 10: 12–16.

Algunos virus pueden estimular el crecimiento de otros como es el caso de los Virus Herpes Humano 6 y 7 y el Citomegalovirus, que de manera conjunta facilitan el desarrollo tanto de una infección como la otra. Un aspecto a tener en cuenta es que se puede evidenciar una reacción cruzada mediada por células T entre antígenos del virus y el injerto o por la generación de neoantígenos formados por la expresión viral alrededor del injerto, aumentando el riesgo de rechazo.

El periodo de latencia y la reactivación viral, son fenómenos que se puede presentar tanto en el huésped como en el injerto y varía de acuerdo al virus, la respuesta inmune y el tejido infectado. Algunos factores juegan un papel determinante como la inmunosupresión, inflamación, lesión tisular, el rechazo del injerto y su tratamiento (por liberación de citoquinas pro-inflamatorias como TNF-alfa, Interleuquina 1B, que aumentan la replicación viral). El estado inflamatorio del injerto, la inmunosupresión y la isquemia por reperfusión, se han asociado a aumento de la replicación viral y alteración de la expresión de receptores de superficie celular viral.

La aparición de manifestaciones clínicas propias de cada virus están relacionadas con el tiempo acontecido posterior al trasplante renal. El Síndrome Hemofagocítico caracterizado por fiebre, hepatoesplenomegalia, pancitopenia, hipofibrinemia y disfunción hepática, producido por Virus (como Herpes simple, Varicela zoster, Epstein Barr, Citomegalovirus, Herpes tipo 8, Parvovirus B19) y otros microorganismos como bacterias gram negativas, hongos, Tuberculosis, Leishmaniasis, pueden manifestarse una vez se lleva a cabo el trasplante renal. Mientras que el Virus de la Hepatitis B (VHB), Virus de la Hepatitis C (VHC) y el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), lo pueden hacer en el primer mes. La reactivación del Virus Herpes Simple (VHS) es común en el primer y segundo mes posterior al trasplante. Las manifestaciones tempranas del Citomegalovirus (CMV) se han descrito entre el primer y cuarto mes o al finalizar la profilaxis, mientras que las tardías como retinitis y colitis, se pueden desarrollar luego de seis a doce meses. El Virus Varicela-Zoster (VVZ) y el Virus del Epstein Barr (VEB), se ha documentado desde el segundo al sexto mes post-trasplante. La Nefropatía por Poliomavirus BK, tiende a presentarse en un 50% a los seis meses y el porcentaje restante luego de este periodo. Finalmente las infecciones respiratorias como Influenza, Virus Sincitial Respiratorio (VSR) y Adenovirus, pueden aparecer en cualquier momento¹⁰⁸.

¹⁰⁷ REINKE, P, *et al.* Mechanisms of human cytomegalovirus (HCMV) (re)activation and its impact on organ transplant patients. *Transpl Infect Dis* 1999, 1: 157–164.

¹⁰⁸ KOTTON, C. y FISHMAN JA. *Op. cit.*, p.46.

En términos generales, el tratamiento está enfocado en la disminución del esquema de inmunosupresión, tratamiento antiviral, diagnóstico y tratamiento de co-infecciones y en ocasiones el uso de terapias adyuvantes como Inmunoglobulina o factor estimulante de colonias.

5.6.1 Citomegalovirus (CMV). Pertenece a la familia de los Herpes Virus y en la mayoría de casos se presenta como una viremia asintomática o con un cuadro de fiebre y neutropenia, mialgias y fatiga (Enfermedad similar a influenza). Es el patógeno viral más importante debido a sus efectos directos e indirectos:

Efectos Directos: Síndrome febril que puede estar asociado a leucopenia (neutropenia), mialgias, fatiga, trombocitopenia, hepatitis, nefritis. Otros efectos relacionados son mielosupresión, neumonía, invasión gastrointestinal (colitis, gastritis, ulceración, perforación y hemorragias digestivas), pancreatitis, hepatitis y coriorretinitis. La colitis y coriorretinitis son manifestaciones más tardías.

Efectos Indirectos: Aumento del riesgo de infección secundaria bacteriana, fúngica (*Candida*, *aspergillus*) y viral; de rechazo del injerto, aparición de Desórdenes Linfoproliferativos Post-Trasplante mediados por VEB y la infección por Virus Herpes Humano 6 y 7 (VHH6 y VHH7)^{109 110}.

El patrón de transmisión puede darse como una infección primaria (cuando el donante es seropositivo y el receptor seronegativo, por transfusión sanguínea o transmisión sexual) o por Reactivación (cuando el receptor es seropositivo).

En el diagnóstico, los Test serológicos tienen poco valor en la detección de enfermedad clínica aguda, pues la seroconversión en algunos casos se presenta solo hasta pasar el cuadro clínico. La seroconversión en el trasplante renal con donante seropositivo y receptor seronegativo, en la mayoría de ocasiones se presenta de los 6 a los 12 meses luego del trasplante. Por lo tanto, el diagnóstico se lleva a cabo mediante la cuantificación de la intensidad de la infección, a través de estudios semicuantitativos (Detección del Antígeno PP65 y PP67) y Cuantitativos de carácter molecular (PCR para el DNA viral y Ensayo de Captura de Híbridos). Los estudios cuantitativos tienen una mayor sensibilidad y

¹⁰⁹ LOWANCE, D, *et al.* Valacyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. International Valacyclovir Cytomegalovirus Prophylaxis Transplantation Study Group. N Engl J Med 1999, 340: 1462–1470

¹¹⁰ WAGNER, JA, *et al.* Prophylactic ganciclovir treatment reduces fungal as well as cytomegalovirus infections after heart transplantation. Transplantation 1995, 60: 1473–1477.

especificidad en la viremia, aunque pueden ser negativos cuando existe compromiso neurológico (coriorretinitis) y gastrointestinal (colitis, gastritis), donde esta indicada la biopsia para establecer el diagnóstico.

El tratamiento tiene por objeto eliminar la viremia y se lleva a cabo con Ganciclovir Intravenoso 5 mg/kg 2 veces al día durante 2 a 3 semanas y puede estar asociado a Globulina Hiperinmune para CMV con dosis de 100-150 mg cada mes en receptores seronegativos y con respuesta lenta. Las dosis bajas de Ganciclovir, en ocasiones utilizadas para evitar la neutropenia, aumentan el riesgo de resistencia. Medicamentos como Foscarnet, Cidofovir y Leflunomida, cuyo uso no está aprobado por la FDA (U.S. Food and Drug Administration), se consideran como alternativas en casos de resistencia, aunque pueden tener efectos adversos como nefrotoxicidad (foscarnet, cidofovir) y neurotoxicidad (foscarnet).

La profilaxis está dirigida a la prevención de infección primaria en pacientes de alto riesgo (donante seropositivo, receptor seronegativo), con Valganciclovir 900 mg/día durante 3 a 6 meses. Cuando el donante es seropositivo y durante el trasplante renal se realiza terapia con anticuerpos anti-leucocitos, se sugiere que la duración de la profilaxis debe ser de 6 meses. En pacientes de bajo riesgo (receptores seropositivos) se deben realizar análisis cuantitativos en intervalos de tiempo definidos.

5.6.2 Virus del herpes simple (VHS). Puede ser de aparición temprana luego del trasplante renal, detectándose partículas virales en secreciones de garganta en pacientes seropositivos. Su cuadro clínico se caracteriza por úlceras orales o labiales, lesiones vaginales de tipo vesicular y en casos más graves, pueden presentar esofagitis (con sobreinfección por *Candida*), encefalitis donde el VHS es la causa más común en pacientes con trasplante renal, pneumonitis intersticial difusa y compromiso multivisceral que a menudo es fatal. La inmunofluorescencia directa y el Frotis de Tzank con muestra tomada de las lesiones facilitan el diagnóstico. Dentro de las opciones terapéuticas están el Aciclovir en primera instancia aunque también se pueden utilizar el Valganciclovir, Famciclovir.

5.6.3 Virus varicela zoster (VVZ). Tiene un amplio espectro de presentación que puede variar desde un Herpes Zoster localizado (que incluye pocos dermatomas adyacentes) a un compromiso diseminado de múltiples dermatomas con o sin compromiso visceral. En una cohorte de 434 Trasplantes renales, el 7.4% presentó VVZ en un promedio de 9 meses, en algunos casos asociado a cicatriz cutánea

(43.8%) y neuralgia post-herpética (18.8%)¹¹¹. En un estudio en pacientes pediátricos con trasplante renal, se encontró asociación con infarto del injerto, alteraciones en sistema nervioso central, coagulación intravascular diseminada, hepatitis, neumonitis, pancreatitis¹¹². La infección primaria por Varicela es menos común pero esta asociada a un compromiso más grave.

El diagnóstico se realiza con Inmunofluorescencia directa o por Frotis de Tzank con muestra tomada de vesículas recientes. Cuando hay compromiso diseminado es necesario el uso de Aciclovir en altas dosis y disminución del esquema inmunosupresor. Se recomienda la vacunación previo al trasplante¹¹³¹¹⁴¹¹⁵. Algunos autores postergan la aplicación de vacunas vivas luego del trasplante, en este caso las vacunas muertas parecen tener algún beneficio¹¹⁶¹¹⁷. La Inmunoglobulina VVZ, se puede aplicar en inmunosupresos con exposición al VVZ, aunque su protección es incompleta¹¹⁸.

5.6.4 Virus del Epstein Barr (VEB). Conocido también como Herpes Virus Tipo 4, tiene como principal manifestación un cuadro de mononucleosis caracterizado por linfocitosis que puede o no estar asociada a linfadenopatía y faringitis. En ocasiones puede presentar meningitis, hepatitis o pancreatitis. Su presencia sugiere supresión inmune relativamente excesiva. El VEB juega un papel determinante en la aparición de Desórdenes Linfoproliferativos Post-Trasplante, constituyéndose como un factor importante que en infecciones primarias puede aumentar el riesgo de 10 a 76 veces, aunque no todo desorden linfoproliferativo se

¹¹¹ GOURISHANKAR, S, *et al.* Herpes zoster infection following solid organ transplantation: Incidence, risk factors and outcomes in the current immunosuppressive era. *Am J Transplant* 2004, 4: 108–115.

¹¹² ROTHWELL, *et al.* Disseminated varicella infection in pediatric renal transplant recipients treated with mycophenolate mofetil. *Transplantation* 1999, 68: 158–161.

¹¹³ FEHR, T, *et al.* Disseminated varicella infection in adult renal allograft recipients: Four cases and a review of the literature. *Transplantation* 2002, 73:608–611.

¹¹⁴ LYNFIELD, R; HERRIN, J. y RUBIN R. Varicella in pediatric renal transplant recipients. *Pediatrics* 1992, 90: 216–220.

¹¹⁵ BROYER, M, *et al.* Varicella and zoster in children after kidney transplantation: Long-term results of vaccination. *Pediatrics* 1997, 99: 35–39.

¹¹⁶ DUCHINI, A, *et al.* Vaccinations for adult solid-organ transplant recipients: current recommendations and protocols. *Clin Microbiol Rev* 2003, 16: 357–364.

¹¹⁷ RECOMMENDED ADULT IMMUNIZATION SCHEDULE IN UNITED STATES, 2003–2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003, 52: 965–969.

¹¹⁸ ZAYAS, E, *et al.* Varicella zoster in a transplant program: Experience with 15 cases and 70 contacts. *Transplant Proc* 28: 3296–3297, 1996

da por infección con VEB¹¹⁹¹²⁰. El espectro de presentación varía desde una mononucleosis infecciosa policlonal de células B benigna hasta un Linfoma monoclonal maligno. El linfoma constituye el 15% de los tumores en pacientes trasplantados (51% en niños), con predominio del tipo histológico de células B y en menor proporción de células T (10-15%) y células NK; teniendo una mortalidad elevada (40-60%) y peor pronóstico. El linfoma no Hodgking es una complicación común luego del trasplante renal.

El cuadro clínico del Desorden Linfoproliferativo Post-Trasplante asociado al VEB, se caracteriza por presentar fiebre de origen desconocido, mononucleosis (fiebre, malestar general, con o sin faringoamigdalitis), linfocitosis con o sin linfadenopatía (manifestación tardía), complicaciones gastrointestinales (obstrucción, perforación, sangrado), dolor de espalda, dolor y obstrucción abdominal por efecto de masa, enfermedad infiltrante del injerto, disfunción hepática o pancreática, cefalea u otra enfermedad del sistema nervioso central y nódulos en la radiografía de tórax.

El diagnóstico se realiza mediante Prueba de carga viral aunque no se han estandarizado parámetros específicos y la serología no se considera como diagnóstico. En pacientes trasplantados con Desorden Linfoproliferativo Post-trasplante no asociado a VEB, el diagnóstico es más complejo y tienen compromiso más severo. El tratamiento depende de la forma de presentación. En las formas policlonales más comunes en niños, se obtienen buenos resultados con la disminución del esquema inmunosupresor mientras que en la forma extranodal y/o monoclonal maligna, se han establecido opciones terapéuticas como Anticuerpos contra linfocitos B (Anti-CD20 Rituximab), quimioterapia, radioterapia y/o inmunoterapia con células T. En algunos estudios, la quimioterapia ha demostrado ser suficiente^{121 122 123 124}.

¹¹⁹ WALKER, R, *et al.* Pretransplantation assessment of the risk of lymphoproliferative disorder. Clin Infect Dis 1995, 20:1346–1353.

¹²⁰ WALKER R, *et al.* Pretransplantation seronegative Epstein-Barr virus status is the primary risk factor for posttransplantation lymphoproliferative disorder in adult heart, lung, and other solid organ transplantations. J Heart Lung Transplant 1995, 14: 214–221.

¹²¹ AMBINDER, R. Posttransplant lymphoproliferative disease: 1770 Journal of the American Society of Nephrology J Am Soc Nephrol 2005, 16: 1758–1774.

¹²² HAQUE, T, *et al.* Treatment of Epstein-Barr-virus-positive post-transplantation lymphoproliferative disease with partly HLA matched allogeneic cytotoxic T cells. Lancet 2002, 360: 436–442.

¹²³ DAVIS, C. Interferon and cytotoxic chemotherapy for the treatment of post-transplant lymphoproliferative disorder. Transpl Infect Dis 2001, 3: 108–118.

¹²⁴ DURANDY, A. Anti-B cell and anti-cytokine therapy for the treatment of post-transplant lymphoproliferative disorder: Past, present, and future. Transpl Infect Dis 2001, 3: 104–107.

5.6.5 Virus Herpes Humano 6 y 7 (VHH-6 y VHH-7). Se ha evidenciado aumento en la presentación luego de trasplante renal^{125 126 127}. Es común la infección en la infancia y mas del 90% de los adultos son seropositivos. El VHH-6 se ha asociado a fiebre, rash, encefalitis, hepatitis, mielosupresion y neumonitis intersticial^{128 129 130 131}, mientras que el VHH-7 se ha relacionado como un cofactor para la infección por CMV. El diagnostico se realiza por pruebas moleculares tanto cualitativas como cuantitativas, inmunohistoquímica o cultivo de células mononucleares de sangre periférica. El tratamiento se enfoca en la disminución del esquema inmunosupresor y el uso de antivirales como el Ganciclovir o Foscarnet con menor nefrotoxicidad en comparación con el Cidofovir que tambien se utiliza^{132 133}.

5.6.6 Virus Herpes Humano tipo 8 (VHH-8). Se ha relacionado con el Sarcoma de Kaposi, enfermedad de Castleman y linfoma primario de cavidades. El Sarcoma de Kaposi, se presenta en el 0.2-5% de los pacientes con trasplante renal, con variaciones de acuerdo a la etnia y el esquema inmunosupresor; es el tumor que aparece con mayor rapidez a partir del momento en que se realiza el trasplante. El VHH-8 se ha asociado con Desordenes linfoproliferativos Post-trasplante sin infección por VEB y sindromes Hemofagociticos. El tratamiento consiste en disminuir el esquema inmunosupresor, quimioterapia y/o el uso de Foscarnet¹³⁴.

¹²⁵ CLARK, DA, *et al.* Human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7: emerging pathogens in transplant patients. *Int J Hematol* 2002, 76[Suppl 2]:246 –252.

¹²⁶ CLARK, DA y GRIFFITHS PD. Human herpesvirus 6: Relevance of infection in the immunocompromised host. *Br J Haematol* 2003, 120: 384–395.

¹²⁷ RAZONABLE, R. y PAYA C. The impact of human herpesvirus-6 and -7 infection on the outcome of liver transplantation. *Liver Transpl* 2002, 8: 651–658.

¹²⁸ ROSSI, C, *et al.* Fatal primary infection due to human herpesvirus 6 variant A in a renal transplant recipient. *Transplantation* 71: 288–292, 2001

¹²⁹ BENITO, N. Infection with human herpesvirus 6 after kidney-pancreas transplant. *Am J Transplant* 2004, 4: 1197–1199.

¹³⁰ NASH, PJ, *et al.* Encephalitis owing to human herpesvirus-6 after cardiac transplant. *Am J Transplant* 2004, 4: 1200–1203.

¹³¹ PATERSON, DL, *et al.* Encephalopathy associated with human herpesvirus 6 in a liver transplant recipient. *Liver Transpl Surg* 1999, 5: 454–455.

¹³² ZERR, DM, *et al.* Effect of antivirals on human herpesvirus 6 replication in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002, 34: 309–317.

¹³³ SINGH, N. y CARRIGAN, D. Human herpesvirus-6 in transplantation: An emerging pathogen. *Ann Intern Med* 1996, 124: 1065–1071.

¹³⁴ PENN, I. Kaposi's sarcoma in transplant recipients. *Transplantation* 1997, 64: 669–673.

5.6.7 Virus de la Hepatitis B (VHB). Se ha reportado la reactivación en trasplantes renales, asociado con una alta morbimortalidad ^{135 136}. En algunos estudios, se ha sugerido que el riesgo de reactivación en pacientes trasplantados con Anticuerpos contra el core positivos (Anti-HBc +) y Antígeno de superficie negativo (AgHBs -) es bajo ¹³⁷. El diagnóstico se lleva a cabo mediante serología y en algunos casos PCR como se detallo en la Valoración previa al trasplante.

Es importante resaltar que no se debe utilizar el Interferon-Gamma como tratamiento debido a que puede desencadenar rechazo del injerto y su eficacia no se ha comprobado ¹³⁸. Otros estudios han determinado que la Lamivudina tiene efectos positivos al normalizar los niveles de transaminasas y eliminar el DNA viral ¹³⁹ aunque su resistencia ha aumentado ¹⁴⁰ y en estos casos se ha implementado una terapia con Adefovir Dipivoxil y Entecavir sobre todo en trasplantes hepáticos ^{141 142}.

La vacunación es esencial en candidatos no inmunizados previo al trasplante renal, pues su aplicación posterior, disminuye la eficacia hasta un 5-15%, en estos últimos pacientes, se recomienda la aplicación en un esquema de 0-1-2-6 mes.

5.6.8 Virus de la Hepatitis C (VHC). El VHC eleva la morbimortalidad en trasplante renal al desencadenar Falla Hepática ¹⁴³. El diagnóstico es serológico

¹³⁵ MORALES, JM. Renal transplantation in patients positive for hepatitis B or C (pro). *Transplant Proc* 1998, 30: 2064–2069.

¹³⁶ POL, S. Hepatitis and solid organ transplantation. *Transplant Proc* 2000, 32: 454–457.

¹³⁷ DUHART, BT, *et al.* Retrospective evaluation of the risk of hepatitis B virus reactivation after transplantation. *Transpl Infect Dis* 2003, 5: 126–131.

¹³⁸ TILLMANN, H; WEDEMEYER, H. y MANNS M. Treatment of hepatitis B in special patient groups: hemodialysis, heart and renal transplant, fulminant hepatitis, hepatitis B virus reactivation. *J Hepatol* 2003, 39[Suppl 1]: S206–S211.

¹³⁹ GANE, E. y PILMORE, H. Management of chronic viral hepatitis before and after renal transplantation. *Transplantation* 2002, 74: 427–437.

¹⁴⁰ CHAN, TM, *et al.* Prospective study on Lamivudine-resistant hepatitis B in renal allograft recipients. *Am J Transplant* 2004, 4: 1103–1109.

¹⁴¹ RIVKIN, A. Adefovir dipivoxil in the treatment of chronic hepatitis B. *Ann Pharmacother* 2004, 38: 625–633.

¹⁴² WAI, CT, *et al.* Adefovir dipivoxil as the rescue therapy for lamivudineresistant hepatitis B post liver transplant. *Transplant Proc* 2004, 36: 2313–2314.

¹⁴³ BATTY, DS, *et al.* Hepatitis C virus seropositivity at the time of renal transplantation in the United States: Associated factors and patient survival. *Am J Transplant* 2001, 1: 179–184.

aunque se pueden presentar falsos negativos en casos de infección activa, serología negativa y carga viral positiva^{144 145}. En un estudio realizado, se trataron 11 pacientes con una dosis menor de Interferon (1 x 10 Unidades Subcutanea 3 veces a la semana) mas Rivavirina 600 mg/dia por 48 semanas, donde se evidencio en cinco pacientes aclaramiento del RNA con respuesta bioquímica y viral favorable en tres de ellos, mientras que tres pacientes suspendieron el tratamiento (dos por urosepsis y uno por falla aguda del injerto)¹⁴⁶. En otro estudio con trece pacientes, se demostró que la monoterapia con Rivavirina, disminuyo los niveles de trasaminasas y presento una mejoría histológica sin cambios cuantitativos en la carga viral¹⁴⁷.

5.6.9 Poliomasvirus BK. La mayoría de pacientes cursan con una infección asintomática, aunque se ha asociado a cuadros de viremia, viruria, ulcera y estenosis ureteral, cistitis hemorrágica y nefropatía por infección activa en el injerto^{148 149}. El virus BK puede encontrarse en latencia en las células tubulares renales. Aunque no se han establecido claramente, se han propuesto algunos factores de riesgo que pueden favorecer el desarrollo de la Nefropatia por virus BK tales como el rechazo celular, el aumento del esquema inmunosupresor, lesión grave de isquemia-reperfusion, el uso de anticuerpos anti-leucocitos, trasplante renal con donante cadavérico y diferencias significativas en el HLA del donante y receptor.

En cuanto al diagnostico, la citología de orina tiene una sensibilidad del 100% y un valor predictivo positivo bajo del 29%^{150 151}, donde se puede evidenciar células

¹⁴⁴ PREIKSAITIS, JK, *et al.* Serologic responses to hepatitis C virus in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 1997, 64: 1775–1780.

¹⁴⁵ CASTILLO, I, *et al.* Occult hepatitis C virus infection in patients in whom the etiology of persistently abnormal results of liver-function tests is unknown. *J Infect Dis* 2004, 189: 7–14.

¹⁴⁶ SHU, KH, *et al.* Ultralow-dose alpha-interferon plus ribavirin for the treatment of active hepatitis C in renal transplant recipients. *Transplantation* 2004, 77: 1894–1896.

¹⁴⁷ FONTAINE, H, *et al.* Histopathologic efficacy of ribavirin monotherapy in kidney allograft recipients with chronic hepatitis C. *Transplantation* 2004, 78: 853–857.

¹⁴⁸ MYLONAKIS, E, *et al.* BK virus in solid organ transplant recipients: An emerging syndrome. *Transplantation* 2001, 72: 1587–1592.

¹⁴⁹ BOUBENIDER, S, *et al.* Post-transplantation polyomavirus infections. *J Nephrol* 1999, 12: 24–29.

¹⁵⁰ HIRSCH, H, *et al.* Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renaltransplant recipients. *N Engl J Med* 2002, 347: 488–496.

¹⁵¹ FISHMAN, JA. BK virus nephropathy-polyomavirus adding insult to injury. *N Engl J Med* 2002, 347: 527–530.

tubulares o ureterales infectadas. El análisis molecular en sangre u orina tiene mayor utilidad en la respuesta al tratamiento. El tratamiento representa un desafío puesto que un diagnóstico diferencial a tener en cuenta debido a la disminución de la función renal es el rechazo agudo, por lo tanto, si se aumenta el esquema inmunosupresor ante sospecha de rechazo, aumenta la incidencia de pérdida del injerto, mientras que si se disminuye el esquema inmunosupresor ante la sospecha de Nefropatía por virus BK, aumenta la inmunidad celular que permite el control de la infección viral^{152 153 154}.

5.6.10 Poliomavirus JC. Se ha documentado en receptores de trasplante renal como nefropatía que puede estar o no asociado a infección por Virus BK. Los pacientes infectados también pueden cursar con encefalopatía multifocal progresiva con déficit focal o convulsiones, progresando a desmielinización extensa y muerte. Suele confundirse con los efectos adversos de los inhibidores de la calcineurina y su tratamiento gira entorno a la disminución del esquema inmunosupresor.

5.6.11 Virus Respiratorios: Influenza, Parainfluenza, Adenovirus, Virus Sincitial Respiratorio. Los virus respiratorios son la infección adquirida en comunidad más frecuente¹⁵⁵. En pacientes con trasplante renal pueden tener un curso más prolongado y severo, causando neumonía con el riesgo de sobreinfección bacteriana o fungica. El diagnóstico se realiza con una prueba de Elisa o por Inmunofluorescencia y los antivirales como Rimantadina, Amantadina u Oseltamivir, podrían ayudar a prevenir o disminuir la gravedad del cuadro. Todos los pacientes con trasplante se deben aplicar anualmente la Vacuna inactivada de Influenza, excepto aquellas personas alérgicas a esta.

5.6.12 Parvovirus B19. De comportamiento benigno en la niñez, el Parvovirus B19 puede desencadenar en receptores de trasplante: anemia resistente a eritropoyetina, miocarditis, neumonitis, pancitopenia y en pacientes sometidos a trasplante renal, glomerulopatías y disfunción del injerto en el periodo

¹⁵² DRACHENBERG, RC, *et al.* Morphological spectrum of polyoma virus disease in renal allografts: Diagnostic accuracy of urine cytology. *Am J Transplant* 2001, 1: 373–381.

¹⁵³ RAMOS, E, *et al.* Clinical course of polyoma virus nephropathy in 67 renal transplant patients. *J Am Soc Nephrol* 2002, 13: 2145–2151.

¹⁵⁴ HARIRIAN, A, *et al.* Polyomavirus reactivation in native kidneys of pancreas alone allograft recipients. *Transplantation* 2003, 75: 1186–1190.

¹⁵⁵ RUBIN, R. y YOUNG L. *Clinical Approach to Infection in the Compromised Host*, New York, Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2002, p. 719.

inmediatamente posterior al trasplante^{156 157}. Por lo tanto se debe sospechar en un paciente con pancitopenia y disfunción del injerto. Con relación al tratamiento, la Inmunoglobulina Intravenosa ha demostrado excelentes resultados a nivel clínico y virológico.

5.6.13 Virus del Papiloma Humano (VPH). El VPH se caracteriza por lesiones orales, cutáneas, genitales, rectales, con espectro histológico que varía desde una verruga hasta displasia celular, con riesgo aumentado de cáncer anogenital^{158 159 160}. El tratamiento consiste en la disminución del esquema inmunosupresor, tópicos y quirúrgico cuando sea necesario.

5.6.14 Virus Linfotrópico Humano I y II. El virus linfotrópico humano tipo I, con alta prevalencia en la región del Caribe y Japón, tiene responsabilidad en el desarrollo de mielopatía, paraparesia espástica o leucemias/linfomas de células T en adulto, mientras que el Tipo II, no presenta una asociación clara con enfermedad. No se ha definido un tratamiento óptimo antirretroviral^{161 162 163}.

5.6.15 Virus del Nilo Occidental. Desencadena un mayor riesgo de meningoencefalitis luego de la exposición. El diagnóstico es clínico, serológico o molecular y el tratamiento se enfoca en la reducción del esquema inmunosupresor^{164 165 166}.

¹⁵⁶ BARSOU, NR, *et al.* Treatment of parvovirus B-19 (PV B-19) infection allows for successful kidney transplantation without disease recurrence. *Am J Transplant* 2002, 2: 425–428.

¹⁵⁷ CAVALLO, R, *et al.* B19 virus infection in renal transplant recipients. *J Clin Virol* 2003, 26: p. 361–368.

¹⁵⁸ PENN, I. Cancers of the anogenital region in renal transplant recipients. Analysis of 65 cases. *Cancer* 1986, 58: 611–616.

¹⁵⁹ PENN, I. Cancer is a complication of severe immunosuppression. *Surg Gynecol Obstet* 1986, 162: 603–610.

¹⁶⁰ PORRECO, R, *et al.* Gynecologic malignancies in immunosuppressed organ homograft recipients. *Obstet Gynecol* 1975, 45: 359–364.

¹⁶¹ GONZALEZ-PEREZ, MP, *et al.* Human T-cell leukemia virus type I infection in various recipients of transplants from the same donor. *Transplantation* 2003, 75: 1006–1011.

¹⁶² IMIRIZALDU, JJ, *et al.* Post-transplantation HTLV-1 myelopathy in three recipients from a single donor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003, 74: 1080–1084.

¹⁶³ TORO, C, *et al.* Rapid development of subacute myelopathy in three organ transplant recipients after transmission of human T-cell lymphotropic virus type I from a single donor. *Transplantation* 2003, 75: 102–104.

¹⁶⁴ DESALVO, D, *et al.* West Nile virus encephalitis in organ transplant recipients: Another high-risk group for meningoencephalitis and death. *Transplantation* 2004, 77: 466–469.

¹⁶⁵ HARDINGER, KL, *et al.* West Nile virus-associated meningoencephalitis in two chronically immunosuppressed renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2003, 3: 1312–1315.

5.6.16 Virus de la Rabia. Su transmisión se ha descrito en donantes cadavéricos y presenta un cuadro característico de encefalitis de causa desconocida posterior al trasplante renal, luego de un periodo de incubación que puede tardar semanas a meses, por lo cual la profilaxis con la vacuna luego de exposición es eficaz antes del inicio del cuadro clínico.

5.7 INFECCIONES MICOTICAS

Las infecciones micóticas se constituyen como una de las mas significativas complicaciones infecciosas en receptores de trasplantes, ya que presentan un comportamiento agresivo con elevada mortalidad^{167 168}. La severidad varia de acuerdo al patógeno, al órgano trasplantado y el grado de depresión de la inmunidad celular, el principal mecanismo de defensa contra estas infecciones. Las manifestaciones clínicas son poco específicas y a menudo se superponen con otros cuadros infecciosos y no infecciosos.

Las micosis invasivas se deben clasificar en dos tipos: Infecciones oportunistas, que rara vez afectan a pacientes inmunocompetentes como *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Zigomicetos* y las Micosis localizadas geográficamente que afectan de forma primaria o por reactivación, a receptores que habitan o visitan áreas endémicas¹⁶⁸.

La dificultad para establecer un diagnostico temprano, la carencia de una terapia efectiva en determinadas situaciones especificas, los desafíos en el manejo de algunos medicamentos antimicóticos debido a su toxicidad y/o interaccion con agentes inmunosupresores e información limitada sobre esquemas profilacticos efectivos son los principales problemas del manejo de infecciones fungicas en receptores de trasplante^{167 168}.

Una aproximación diagnostica detallada e integral que incluya cultivos, imágenes radiológicas, biopsia de lesiones para estudios histopatológicos y tinciones es

¹⁶⁶ RAVINDRA, KV, *et al.* West Nile virus-associated encephalitis in recipients of renal and pancreas transplants: Case series and literature review. *Clin Infect Dis* 2004, 38: 1257-1260.

¹⁶⁷ SINGH, N. Antifungal Prophylaxis for Solid Organ Transplant Recipients: Seeking Clarity Amidst Controversy. *Clinical Infectious Diseases* 2000;31:545-53.

¹⁶⁸ GABARDI, S, *et al.* Invasive fungal infections and antifungal therapies in solid organ transplant recipients. *European Society for Organ Transplantation* 20 (2007) 993-1015

necesaria, para identificar infecciones invasivas, especialmente cuando hay compromiso de piel, hueso y sistema nervioso central¹⁶⁹.

La incidencia de infecciones micóticas varía desde un valor reducido en receptores de trasplante renal hasta reportes del 50% en trasplante de intestino delgado. En promedio, se ha documentado una prevalencia del 5 al 20%, donde se evidencia un predominio de infecciones por especies de *Candida* (35-91%) y *Aspergillus* (9-52%), mientras que otras infecciones oportunistas constituyen el 1-2%. A pesar de una baja incidencia en comparación con infecciones bacterianas o virales, la mortalidad por infecciones micóticas en promedio varía del 27 al 77%¹⁷⁰.

Las micosis invasivas en receptores de trasplante renal son escasas, con una incidencia del 1.4-14%, donde *Candida* es el microorganismo de mayor prevalencia (75-95%), seguido de *Aspergillus* (0-19%). El tracto urinario es el sitio de mayor frecuencia de infección¹⁷¹.

Factores de riesgo asociados con Infecciones Fungicas Invasivas:

Medio Ambiente: Exposición hospitalaria, construcciones adyacentes, sistemas de ventilación y suministro de agua contaminados. Requerimiento prolongado de UCI y/o ventilación mecánica. Actividades agrícolas, ocupacionales o recreativas como jardinería, agricultura. Pobre higiene y lavado de manos en profesionales de salud. Uso de marihuana. Mielosupresión adquirida. Diabetes mellitus o hiperglicemia. Malnutrición. Dispositivos de asistencia ventricular en trasplantes de corazón. Injuria por reperfusión y bronquiolitis obliterante en trasplante de pulmón. Viajes hacia áreas endémicas.

Agentes Inmunosupresores y otros medicamentos: Inmunosupresión pre-trasplante, disfunción o rechazo crónico del injerto y cuadros múltiples de inmunosupresión. Uso prolongado de antibióticos de amplio espectro. Profilaxis antimicrobiana con efectos adversos mielosupresores como cotrimazol, dapsona, valganciclovir, ganciclovir. Altas dosis de corticosteroides. Uso de agentes anti-

¹⁶⁹ PATEL, Robin y PAYA, Carlos. Op. cit., p.20.

¹⁷⁰ SINGH N. Antifungal Prophylaxis in Solid-Organ Transplant Recipients: Considerations for Clinical Trial Design. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 39:S200–6

¹⁷¹ SAFDAR, N, *et al.* Predictors and Outcomes of Candiduria in Renal Transplant Recipients. *Clinical Infectious Diseases* 2005; 40:1413–21

linfocíticos como globulina anti-timocítica de caballo o conejo, OKT3 y Allentuzumab.

Quirúrgicos: Disfunción primaria del injerto, injerto no funcional y re-trasplante. Complejidad por el tipo de trasplante, duración prolongada de cirugía, necesidad de nueva cirugía y gran cantidad de transfusiones. Trasplante de múltiples órganos. Trasplante de intestino delgado con segmento de colon. Injerto del donante infectado. Uso de catéteres, stents y necesidad de drenaje quirúrgico.

Viral: Virus inmunomoduladores como Citomegalovirus, virus del herpes simple, virus del herpes humano tipo 6 y 7, Virus de la hepatitis C.

El tiempo de presentación de las Infecciones Fúngicas puede ser dividido en tres periodos:

Menor de 1 mes: Infecciones de la herida y raramente infecciones invasivas debido a *Candida*. Infecciones por otros microorganismos son esporádicas, sin embargo, la Aspergilosis se puede presentar en pacientes que se encuentran colonizados previo al trasplante (Por ejemplo, en receptores de trasplante pulmonar con fibrosis quística).

1 al 6 meses: *Aspergillus* u otras micosis en áreas endémicas son más comunes. Las infecciones por *Candida* se pueden presentar si el receptor tiene catéteres, sondas o drenes.

Mayor de 6 meses: Se identifican en receptores con altas dosis de inmunosupresores o con complicaciones que requieren nuevas intervenciones, uso de catéteres o drenes. La infección por *Cryptococcus neoformans* se puede presentar, especialmente en trasplante de riñón, corazón e hígado.

5.7.1 Candida. Es parte de la flora normal de piel, tracto gastrointestinal y genitourinario, los cuales se constituyen como las principales vías de contagio. La mayoría de las infecciones son de carácter endógeno aunque también pueden ser nosocomiales y se presentan predominantemente en los dos primeros meses luego del trasplante. Existen más de 150 especies, con una mayor prevalencia en casos de trasplante de órganos abdominales (Hígado y páncreas) y una mortalidad del 5 al 77%. Aunque su prevalencia general ha disminuido, las especies no-*Albicans* (*C. krusei*, *C. glabrata*, *C. zeylanoides* y *C. tropicalis*) van en

aumento en pacientes que reciben profilaxis anti-fúngica, con una mayor mortalidad en comparación con *Candida albicans*. La alteración de la inmunidad celular, el uso de antibióticos, diabetes, sonda vesical o catéteres intravenosos y la disrupción de mucosa intestinal por procedimientos quirúrgicos son factores de riesgo que favorecen esta infección¹⁷².

El cuadro clínico se caracteriza por tener un amplio espectro de manifestaciones como sepsis por catéter, abscesos intra-abdominales (más común en trasplante de hígado y páncreas), infección pulmonar, infección de vías urinarias (incluyendo cistitis, pielonefritis, obstrucción ureteral), artritis, endocarditis, aortitis, absceso cerebral, mediastinitis, compromiso cutáneo, subcutáneo y de mucosas: candidiasis orofaríngea, esofagitis (que puede ser necrotizante severa asociada a perforación) y vulvovaginitis.

En el trasplante renal, el compromiso del tracto genitourinario es la complicación infecciosa más frecuente. En un estudio de casos y controles durante 8 años a 1.738 receptores de trasplante renal en la Universidad de Wisconsin¹⁷³, se evidenció que 192 pacientes (11%), tuvieron 276 episodios de candiduria, donde *Candida glabrata*, se identificó en el 51% de los pacientes estudiados, seguido de *Candida albicans* en un 35%. La mayoría de los casos fueron asintomáticos. Los factores de riesgo para candiduria fueron similares a los que se encuentran en pacientes hospitalizados que no han recibido trasplante: sexo femenino, estancia en unidad de cuidados intensivos, uso de antibióticos durante el mes previo al episodio, sonda vesical permanente, diabetes, vejiga neurogénica y malnutrición. Además, se estableció que la candiduria se asoció con una reducción de la supervivencia en los pacientes y su tratamiento en casos asintomáticos, no se relacionó con mejores resultados.

Sin embargo, es importante resaltar que la candiduria puede llevar a un proceso infeccioso ascendente, posibilitando la aparición de obstrucción ureteral y con menor frecuencia pielonefritis la cual puede afectar la función del injerto. Por lo tanto, el tratamiento de candiduria asintomática en receptores de trasplante renal puede estar justificado según criterio médico en casos repetitivos, sospecha de diseminación o enfermedad del tracto respiratorio superior. Finalmente, recientes guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas de América recomiendan el tratamiento de la candiduria en pacientes con aloinjertos renales, de preferencia con fluconazol o anfotericina B intravenosa.

¹⁷² PATEL, Robin y PAYA, Carlos. Op. cit., p.20.

¹⁷³ SAFDAR, N, *et al.* Op. cit., p.58.

La protección contra el crecimiento excesivo de *Candida* en el tracto gastrointestinal esta determinada por la presencia de fagocitos y flora anaeróbica protectora en el intestino. Es allí, donde el concepto de Descontaminación intestinal aeróbica o selectiva (SBD) previo al trasplante adquiere importancia ya que puede disminuir los cultivos positivos para bacterias gram-negativas o *Candida*, especialmente en trasplante hepático y de intestino. La prevención de citomegalovirus como factor de riesgo, (con inmunoglobulinas o medicamentos antivirales) puede recudir la incidencia de infección por hongos, especialmente por *Candida*. En resumen, el uso racional de antibióticos de amplio espectro con actividad anti-anaeróbica, la reducción de la replicación del citomegalovirus y avances en las técnicas quirúrgicas juega un papel determinante en la incidencia de infección por *Candida*¹⁷⁴.

5.7.2 Aspergillus. Usualmente se encuentra en el suelo, vegetación y agua. La vía de entrada suele ser respiratoria (pulmones y senos paranasales) y en casos esporádicos por lesión cutánea primaria, invasión al tracto gastrointestinal o por catéter intravenoso. Se presenta generalmente en los 3 primeros meses luego del trasplante. En receptores de trasplante la infección se evidencia en un 0-15% y la mortalidad esta relacionada con el tipo de trasplante, generalmente mayor al 55%. Existen mas de 300 especies pero las mas representativas en pacientes inmunosupresos son *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* y *A. terreus*, donde los dos primeros constituyen cerca del 90% de las infecciones en receptores de trasplante.

La aspergilosis invasiva en trasplante renal tiene una incidencia que varia del 0 al 4% (con un promedio del 0.7%), el periodo de incubación en general es de 82 días (aunque se ha descrito desde 20 hasta 800 días) y una mortalidad del 77%¹⁷⁵. Aunque la incidencia es menor con relación a otros tipos de trasplante, la aspergilosis invasiva contribuye significativamente a la morbilidad en pacientes con trasplante renal. El registro nacional del Sistema de Información Renal en Estados Unidos, documentó entre 1994 y 1997, un 12% de hospitalizaciones por infecciones fungicas por aspergilosis. Altas dosis y duración prolongada de corticosteroides, falla del injerto con necesidad de hemodiálisis y una terapia inmunosupresora potente se han identificado como los principales factores de riesgo para aspergilosis invasiva posterior al trasplante renal¹⁷⁶.

¹⁷⁴ PAYA, CV. Prevention of fungal infection in Transplantation. *Transplant Infectious Disease* 2002; 4 (Suppl. 3): 46-51

¹⁷⁵ SINHG N y PATERSON D. *Aspergillus Infections in Transplant Recipients*. *Clinical microbiology reviews*. jan. 2005. vol. 18, no. 1, p. 44-69.

¹⁷⁶ PATEL, Robin y PAYA, Carlos. Op. cit., p.20.

El compromiso pulmonar es la principal manifestación clínica con síntomas como tos no productiva, dolor torácico pleurítico, disnea, fiebre leve asociado un patrón radiológico caracterizado por opacidades nodulares, infiltrados intersticiales, enfermedad pulmonar cavitaria o un patrón de tipo embolia pulmonar, aunque en algunos casos puede ser normal. Desde allí, puede extenderse a cerebro, hígado, bazo, riñones, corazón, pericardio, vasos sanguíneos, tiroides, tracto gastrointestinal, huesos y articulaciones. Una vez que la infección se desarrolla, puede dispersarse hacia los vasos sanguíneos, lo cual favorece la aparición de los signos cardinales de su forma invasiva en receptores de trasplante: infarto de los tejidos, hemorragia y diseminación con siembra metastásica, con una mortalidad cercana al 100% aun con tratamiento.

En el sistema nervioso central puede desencadenar alteración del estado mental, cefalea, depresión difusa, convulsiones y evolucionar hacia accidentes cerebrovasculares, aunque el líquido cefalorraquídeo es casi siempre estéril. En receptores de trasplante renal, puede causar peritonitis en pacientes con diálisis peritoneal ambulatoria continua. Otros cuadros esporádicos reportados corresponden a endoftalmitis generalmente asociada a endocarditis, traqueobronquitis (en trasplantes de corazón y pulmón), compromiso cutáneo primario, infección de la herida (incluyendo mediastinitis con pseudoaneurisma roto en receptores de trasplante de corazón) y absceso epidural espinal.

5.7.3 Criptococcus. Levadura con cápsula de polisacárido antifagocítica que se encuentra en la tierra especialmente aquella contaminada con excrementos de aves. La infección se adquiere por inhalación. Existen 37 especies, donde el *Cryptococcus neoformans* es el patógeno humano de mayor importancia. En promedio, constituye cerca del 3% de las infecciones fúngicas invasivas en receptores de trasplantes y el 2,5 a 3,6% de las registradas en trasplantes renales, con una mortalidad aproximada del 36 al 40%. Aunque puede presentarse en cualquier momento después del trasplante, la mayor parte de casos se evidencia en un periodo mayor a 1 año luego de la cirugía, con un estudio que reporta un promedio de 1.6 años¹⁷⁷.

El sistema nervioso central es el sitio de mayor frecuencia de infección (55%) y la meningitis de curso subagudo y en ocasiones agudo, es la principal manifestación clínica. Cefalea, pérdida de la memoria, desorientación, confusión, discalculia, disfasia, debilidad muscular, inestabilidad, temblor, incontinencia urinaria, trastornos emocionales y del comportamiento, déficits neurológicos focales, convulsiones y coma en casos de diagnóstico tardío, son los síntomas neurológicos que se han reportado. El compromiso cutáneo se evidencia en el

¹⁷⁷ GABARDI, S, *et al.* Ob. cit., p.57.

13% las infecciones a través de úlceras, pápulas o pústulas acneiformes, edema o tumores subcutáneos, equimosis, granulomas, gomas, abscesos, vesículas, púrpura palpable o pápulas, vasculitis necrotizante o celulitis, indicando generalmente infección diseminada. Otras manifestaciones menos frecuentes son neumonía, infección pleural, retinitis, artritis, pielonefritis, o fiebre de origen desconocido. En hombres, los focos de infección prostática puede ser una fuente de diseminación hematógona.

5.7.4 Pneumocystis carinii. Es el responsable del 10% de los casos de neumonía en receptores de trasplante cardíaco, renal y hepático que no reciben profilaxis en los 6 primeros meses postrasplante. Normalmente tiene una presentación subaguda, con fiebre, disnea, tos no productiva, hipoxemia y hallazgos radiológicos típicos con infiltrados intersticiales o alveolares difusos; aunque también puede tener un curso asintomático. El diagnóstico se realiza mediante lavado broncoalveolar, biopsia pulmonar con tinción y estudio histopatológico; además de técnicas de anticuerpos monoclonales. El tratamiento se realiza con Trimetoprim-sulfametoxazol 15 a 20 mg/kg/día en dosis divididas o Pentamidina intravenosa 4 mg/kg/día por 14 a 21 días. La profilaxis se lleva a cabo con dosis bajas de trimetoprim-sulfametoxazol (una tableta cada día), durante los primeros 6 meses en todos los receptores de trasplante y por un tiempo mayor en receptores de trasplante cardíaco y pulmonar, además de pacientes con factores de riesgo como múltiples episodios de rechazo, tratamiento con anticuerpos monoclonales OKT3 o disfunción persistente del aloinjerto.

5.7.5 Hongos dimorficos endémicos

5.7.5.1 Blastomyces. Infección endémica en el sur de los Estados Unidos, adquirida por inhalación, con un periodo de incubación de 30-45 días y cuadro clínico de enfermedad pulmonar aguda no distinguible de una neumonía bacteriana. También puede comprometer piel, hueso y tracto genitourinario. Aproximadamente el 50% de las infecciones tienen un curso asintomático. En receptores de trasplante, este tipo de infecciones parecen ser poco comunes.

5.7.5.2 Coccidioides. La subespecie immitis es la única endémica en el continente americano, especialmente en el suroeste de los Estados Unidos, norte de México y algunas regiones de América Central. Se adquiere por inhalación de esporas y desarrolla un cuadro clínico de infección respiratoria aguda una a tres semanas después. Usualmente resuelve rápidamente aunque en algunos casos puede causar insuficiencia pulmonar crónica o diseminación a sistema nervioso central, huesos, articulaciones y piel. Aproximadamente el 25% de los pacientes con

enfermedad diseminada tienen meningitis. En áreas endémicas la incidencia de esta infección en pacientes con trasplante es del 4-8% y se presenta dentro del primer año post-trasplante generalmente por reactivación de una infección previa.

5.7.5.3 Histoplasma. La subespecie capsulatum variedad capsulatum es endémico en la región central de los Estados Unidos, otros países de Norteamérica y además se constituye como la micosis endémica más prevalente en el continente americano. La mayor parte de las infecciones son asintomáticas, pero se puede presentar el compromiso pulmonar. La diseminación se evidencia generalmente en inmunosupresos. El promedio de infección en receptores de trasplante no se ha establecido, sin embargo, una serie de casos reportó una incidencia de 1.9% y una mortalidad del 11% entre receptores de trasplante renal que vivían en áreas endémicas.

5.7.6 Otros hongos. El *Fusarium*, las *phaeohyphomycosis*, *zygomycosis* y con una menor prevalencia, *Phialophora gougeroti*, *Pleurophoma pleurospora*, *Neocosmospora vasinfecta*, *pisciphila Exophiala*, *Acremonium falciforme*, *Bipolaris* spp., y *rostratum Exserohilum* se han identificado como causa de infecciones cutáneas primarias en receptores de trasplante. *Hansenula anomala* se ha reportado como causa de infección del tracto urinario en receptores de trasplante renal. También se ha observado un mayor riesgo para infecciones superficiales por hongos como dermatofitosis y onicomicosis en algunos estudios.

5.7.7 Diagnóstico de infecciones fúngicas invasivas. Métodos microbiológicos convencionales: Microscopia directa a través de tinciones de Gram, Giemsa y KOH para el diagnóstico etiológico de *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *pneumocystis jirovecii* o *Penicillium marneffei*. Cultivos, con un mayor tiempo de incubación que las bacterias pueden ser negativos incluso en casos de enfermedad diseminada.

Métodos histopatológicos: Microscopia convencional, inmunofluorescencia directa, hibridación in-situ.

Métodos bioquímicos e inmunológicos: Test de antígeno para *Histoplasma* y *Criptococo*. Test de galactomanano para polisacáridos específicos de pared celular en especies de *Aspergillus* detectables en suero y otros fluidos corporales, reportados positivos por densidad óptica con un valor mayor a 0.49; se han reportado falsos positivos en aquellos que reciben Piperacilina-tazobactam y Amoxicilina-clavulanato. Test de β -D Glucano, que detecta elementos de la pared celular en patógenos como *Aspergillus* y *Candida* donde valores iguales o mayores a 80 pg/ml son positivos; dado que este elemento se encuentra en el ambiente, los falsos positivos se presentan en casos de pobre manejo de la

muestra, hemodiálisis con uso de ciertas membranas de celulosa, exposición a ciertos tipos de gasas, reciente administración de albumina o inmunoglobulina. A la fecha no evaluado en pacientes pediátricos y receptores de trasplante.

Metodos moleculares y cromogenicos: Detección directa. Reacción en cadena de la Polimerasa (PCR), a pesar de resultados positivos, no ha sido ampliamente usada en la práctica clínica. Identificación, por ejemplo con el Test PNA FISH para Cándida (Fluorescencia de péptido nucleico a través del Test de hibridación in-situ).

5.7.8 Profilaxis en receptores de trasplante de órganos. La patogénesis, factores de riesgo y susceptibilidad son específicos para cada microorganismo y tipo de trasplante, aunque algunos son comunes como inmunosupresión, virus inmunomoduladores (citomegalovirus) y episodios de rechazo. Por lo tanto, información sobre la epidemiología y factores de riesgo es la base para establecer subgrupos que pueden ser objeto de profilaxis con mayor probabilidad de beneficio, teniendo en cuenta la tolerancia e interacción de los medicamentos antimicóticos, costo-efectividad de la terapia y la complementación con marcadores microbiológicos. Estudios sobre profilaxis en estos pacientes han sido escasos y con numerosas limitaciones, por lo cual es difícil establecer recomendaciones universales, careciendo de un enfoque óptimo o estandarizado.

Los métodos que se han propuesto para prevenir las infecciones micóticas incluyen la descontaminación intestinal selectiva, alimentación enteral temprana para evitar alteraciones en la mucosa gastrointestinal y profilaxis antimicótica intestinal y sistémica. La descontaminación intestinal selectiva, empleada especialmente en trasplantes abdominales, puede ser útil en el mantenimiento de un equilibrio adecuado entre la flora bacteriana anaerobia protectora y la disminución de infección por *Candida* y bacilos aerobios gram negativos¹⁷⁸.

Diversos agentes antimicóticos se han estudiado como profilaxis para infecciones fúngicas invasivas en trasplantes. Aunque agentes tópicos como nistatina y clotrimazol oral se han empleado con buenos resultados en algunos casos, ninguno previene la infección por hongos miceliales, por lo tanto, su uso no es suficiente para prevenir las infecciones fúngicas invasivas. La anfotericina B sistémica ha sido eficaz como profilaxis en algunos casos de trasplante hepático, pero no es un agente óptimo debido a su toxicidad y presentación intravenosa. El fluconazol ha cobrado importancia por su presentación oral y actividad anti-

¹⁷⁸ PAYA, CV. Op. cit., p.61.

Candida, hasta el punto de que algunos autores administran profilaxis con dosis de 200 mg/día en todos los pacientes sometidos a trasplante exclusivo de páncreas o asociado a riñón, donde recomiendan que dosis y duración debe determinarse con base en la experiencia clínica; no obstante, el fluconazol tiene poca actividad contra hongos filamentosos, como Aspergillus, donde la profilaxis universal con itraconazol se está validando aunque se necesitan mas estudios en receptores de trasplante.

Actualmente, la profilaxis antimicótica se recomienda en pacientes con alto riesgo de infección, durante el periodo de mayor susceptibilidad. Con relación al Trasplante renal, la baja incidencia y los beneficios clínicos inciertos, no justifican el uso de profilaxis de rutina contra infecciones fungicas invasivas en receptores, sin embargo puede contemplarse en casos de riesgo elevado de infección por Candida: infección por citomegalovirus, inmunosupresión excesiva y candiduria.

5.8 INFECCION POR PARASITOS

Si bien la infección por parásitos en pacientes con trasplante renal y otros órganos sólidos no es tan elevada como las infecciones bacterianas y virales, representan patologías de importancia en receptores inmunosupresos luego del trasplante¹⁷⁹. Las infecciones mas comunes en receptores de trasplante renal son Leishmaniasis, Microsporidiasis y malaria, aunque también se pueden presentar algunas menos comunes como Toxoplasma gondii y Strongyloides stercoralis.

5.8.1 Malaria. Tiene un espectro clínico que va desde una presentación asintomática hasta un compromiso severo, lo cual depende del estado inmunológico, edad y tratamiento inmunosupresor del paciente, de las parasitemias anteriores y su endemicidad en el medio. Es importante tener en cuenta la resistencia adquirida tanto del parásito como del vector a los agentes anti-microbianos¹⁷⁹.

Los síntomas típicos de infección incluyen fiebre, escalofríos, cefalea, mialgias, artralgias, diarrea, vómito y otros inespecíficos. La malaria cerebral caracterizada por un compromiso del estado de conciencia con parasitemia asexual (generalmente por Plasmodium falciparum) es una complicación severa de la enfermedad y generalmente esta precedido durante algunos días por el cuadro

¹⁷⁹ WALKER, M; KUBLIN, J y ZUNT, J. Parasitic Central Nervous System Infections in Immunocompromised Hosts: Malaria, Microsporidiosis, Leishmaniasis, and African Trypanosomiasis; immunocompromised hosts, enero de 2006

clínico descrito anteriormente, aunque también puede presentarse un día después del inicio de los primeros síntomas; el paciente puede presentar convulsiones tónico-clónicas generalizadas que pueden ser recurrentes en niños, compromiso del estado de conciencia con potencial evolución a coma durante 1 a 3 días y en algunos casos disfunción de pares craneales (por ejemplo parálisis de III par) y postura de descerebración. También se ha descrito un síndrome neurológico pos-malaria con convulsiones, disfunción cognitiva y manifestaciones psiquiátricas, en ausencia de parasitemia algunas semanas después de la resolución del cuadro agudo. Aunque estas manifestaciones son severas, no se ha demostrado una incidencia mayor con relación a la población general ni identificado como la inmunosupresión influye en la historia natural de la enfermedad.

La infección asociada a inmunosupresión severa se ve reflejada en aumento de la parasitemia, fiebre, malaria cerebral y malaria severa o complicada. Se han reportado casos en pacientes inmunosupresos receptores de trasplante de órganos y en aquellos que han recibido tratamiento con corticoides¹⁷⁹.

5.8.2 Microsporidiosis. Son parásitos unicelulares, intracelulares obligados considerados un microorganismo intermediario entre protozoos y hongos. Existen más de 20 especies patógenas en mamíferos, donde la subespecie *encephalitozoon* afecta con mayor frecuencia a individuos inmunosupresos. Se transmite predominantemente a través de fuentes hídricas contaminadas, gotitas en el aire o vía fecal-oral, aunque la transmisión sexual también se ha descrito. Tienen un mecanismo único de infección consistente en una espora con un polo capaz de perforar la membrana celular de cualquier célula en el huésped, instalándose en el citoplasma celular. En pacientes con VIH se ha relacionado con un recuento de linfocitos CD4+ menor de 100 por mm³, una infección diseminada con recuentos por debajo de 50 linfocitos por mm³. Sin embargo, no se ha relacionado la infección con la carga viral.

En personas inmunocompetentes generalmente tiene un curso asintomático, aunque se han descrito algunos casos de convulsión por infección cerebral. En los inmunosupresos, la diarrea es la manifestación más común, mientras que las manifestaciones del sistema nervioso central depende de la localización y se presentan cuando la infección es generalizada, a menudo relacionada con sinusitis o queratoconjuntivitis. En el líquido cefaloraquídeo se puede apreciar neutrofilia y en ocasiones visualizar el microorganismo. Si bien el patógeno está presente tiempo antes de la aparición de los síntomas (hasta seis meses) no es fácil su diagnóstico oportuno, aunque la muestra de orina en 24 horas es una opción que puede tener mejores¹⁷⁹.

5.8.3 Leishmaniasis. Protozoo intracelular obligado, transmitido principalmente por la mosca hembra del género *Lutzomyia* y en algunas ocasiones en farmacodependientes por el uso de jeringas. En los países endémicos afecta en mayor medida a pacientes inmunocompetentes, aunque la forma diseminada es más frecuente en inmunosupresos. Se presenta una mayor proporción de infecciones en pacientes seropositivos con carga viral elevada pero si además tiene un recuento de CD⁴⁺ bajo, se asocia con tipos viscerales de dicha patología. También ha sido reportada en pacientes con discrasias sanguíneas, tratamientos prolongados con corticosteroides y receptores de trasplante. La presentación primaria generalmente consiste en una manifestación cutánea sin importancia, pero puede llegar a desarrollar resistencia al tratamiento convencional y en ocasiones una manifestación visceral con fiebre, hepato-esplenomegalia y pancitopenia.

En pacientes inmunosupresos, puede llegar a reactivarse tras varios años de latencia cuando el individuo era inmunocompetente y en receptores de órgano o medula por transmisión del donante. Independientemente de su estado inmunológico, se puede observar que la manifestación más común es la neuropatía periférica. El diagnóstico es realizado mediante la identificación del amastigote en biopsia, pruebas serológicas o PCR¹⁷⁹.

5.8.4 Toxoplasmosis. Se presenta principalmente en trasplante cardíaco por su predilección hacia tejido muscular, pero también se ha descrito con menor proporción en cualquier órgano sólido. En ausencia de profilaxis, los receptores seronegativos con donante seropositivo, tiene infección primaria en más del 50% de los casos. Aunque la aparición clínicamente significativa de la parasitosis se observa principalmente dos meses posteriores al trasplante, la infección puede manifestarse desde el día posterior hasta siete años luego trasplante. Las pruebas serológicas en receptores no suelen ser muy útiles, sin embargo, un título elevado de IgM (cuatro veces superior al de IgG) es sugestivo de infección aguda por toxoplasma. El diagnóstico preciso debe hacerse mediante biopsia de tejido con detección de trofozoitos mediante la tinción de Giemsa o ácido peryódico de schiff¹⁸⁰.

5.8.5 Estrongiloidiasis. Generada por un helminto (*Strongyloides stercoralis*), puede llegar a permanecer latente por años en el intestino de sujetos infectados, constituyéndose como factor de riesgo elevado para la transmisión en trasplantes. Las formas intestinales simples se caracterizan por un cuadro de dolor, distensión abdominal, diarrea, náuseas y vómito. Este organismo tiene un ciclo de

¹⁸⁰ PATEL, Robin y PAYA, Carlos. Op. cit., p.20.

autoinfección efectivo, interna o externa, mediante el cual puede llegar a producir una hiperinfección. La forma diseminada se debe a la propagación de larvas en órganos extraintestinales como corazón, pulmones, sistema nervioso central y piel, llegando incluso a desarrollar bacteremias y meningitis por arrastre de bacterias gram negativas y una mortalidad que puede llegar a ser hasta del 71%. Es importante la valoración pretrasplante en todo paciente proveniente o residente en áreas endémicas, con análisis de muestras fecales para larvas rabaditiformes (varias muestras de heces) y en ocasiones aspirado duodenal, biopsia yeyunal, cultivos y pruebas serológicas¹⁸⁰.

5.8.6 Enfermedad de Chagas. También conocida como tripanosomiasis americana, es endémica en los países latinos, al menos 100 millones de personas se encuentran en riesgo, 17-18 millones de personas están infectadas y 2-3 millones padecen cardiomiopatía terminal en zonas endémicas¹⁸¹. El *Tripanosoma cruzi*, agente etiológico, es transmitido por la picadura de algunos insectos hematófagos, pero en poblaciones urbanas puede presentarse infección mediante transfusiones sanguíneas o el trasplante de órganos, por la migración de habitantes de regiones endémicas, potenciales donantes de sangre y órganos.

Las manifestaciones clínicas se caracterizan por una parasitemia inicial con invasión a tejidos, siendo asintomática en la mayor parte de casos, aunque puede presentarse más floridamente en niños menores de cinco años. En la fase aguda se desarrolla fiebre y chagoma principalmente, mientras que la hepatoesplenomegalia y miocarditis son menos comunes. Debido al inadecuado tratamiento inicial y disminución de la respuesta inmunológica específica luego de dos meses, la enfermedad entra en una fase asintomática indeterminada que puede durar mucho tiempo, donde los pacientes inmunocompetentes continuarán siendo serológicamente positivos pero asintomáticos durante 10 a 30 años, representando un alto riesgo como receptores o donantes de órganos.

5.9 MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

Es una infección oportunista grave que puede afectar los receptores de trasplante. La incidencia en este grupo es 20-74 veces mayor de la población general, con una mortalidad hasta del 30%. La reactivación con exposición previa es la forma más común de adquisición en pacientes con trasplante renal^{182 183}. La

¹⁸¹ IRIARTE, A, *et al.* Chagas disease in patients with kidney transplants: 7 years of experience, 1989-1996. Septiembre de 1999; 29.

¹⁸² MUÑOZ, Patricia; RODRIGUEZ, Claudia y BOUZA Emilio. Mycobacterium tuberculosis Infection in Recipients of Solid Organ Transplants. Immunocompromised hosts. CID 2005;40; 581-585

presentación clínica suele ser atípica y diversa, incluyendo fiebre de origen desconocido y disfunción del injerto. El tratamiento requiere mayor atención debido a las interacciones entre los fármacos antituberculosos y el tratamiento inmunosupresor. Puede contribuir directamente a la disfunción del injerto asociado a una mayor mortalidad. La profilaxis sigue siendo el mejor enfoque terapéutico, aunque ha tenido inconvenientes debido a la dificultad de encontrar candidatos adecuados para el tratamiento y la toxicidad potencial de la isoniazida, especialmente receptores de trasplante de hígado¹⁸³.

La frecuencia de infección en receptores de trasplante de órgano es del 1,2-6,4% en países desarrollados, pero puede alcanzar el 15% en receptores de trasplante con donante vivo en áreas endémicas¹⁸³. La incidencia en receptores del trasplante renal es del 0,5 al 15%^{183 184 185}. El tratamiento inmunosupresor con OKT3 o anticuerpos anti-linfocitos, diabetes mellitus, hepatopatía crónica, infecciones coexistentes en receptores renales como citomegalovirus, micosis invasiva, neumonía por *Pneumocystis carinii*, infección por *Nocardia* y lesiones sugestivas de infección tuberculosa anterior en radiografía de tórax son los principales factores de riesgo^{186 187188}. En un estudio con receptores de trasplante renal, la edad avanzada y el uso de ciclosporina durante el primer año luego del trasplante, aumentó el riesgo de infección por tuberculosis. Se ha reportado la transmisión de tuberculosis por donante vivo en casos de trasplante hepático y renal¹⁸⁹. En receptores de trasplante, se desarrolla con frecuencia durante el primer año luego de la cirugía.

¹⁸³ SINGH, N, y PATERSON DL. Mycobacterium tuberculosis infection in solidorgan transplant recipients: impact and implications for management. Clin Infect Dis 1998; 27:1266–77

¹⁸⁴ BENITO, N, et al. Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection in liver transplant recipients in an endemic area. Transplantation 2002; 74:1381–6.

¹⁸⁵ EXPERT GROUP ON RENAL TRANSPLANTATION. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. Nephrol Dial Transplant 2002; 17(Suppl):39–43.

¹⁸⁶ AGUADO JM, et al. Clinical presentation and outcome of tuberculosis in kidney, liver, and heart transplant recipients in Spain. Spanish Transplantation Infection Study Group, GESITRA. Transplantation 1997; 63:1278–86.

¹⁸⁷ THARAYIL, J, et al. Epidemiology of systemic mycoses among renal-transplant recipients in India. Transplantation 2003; 75:1544–51.

¹⁸⁸ JOHN, G, et al. Risk factors for post-transplant tuberculosis. Kidney Int 2001; 60: 1148–53.

¹⁸⁹ LATTES, R, et al. Tuberculosis in renal transplant recipients. Transpl Infect Dis 1999; 1:98–104.

El compromiso pulmonar es predominante en el 51% de los casos de infección, seguido del 33% por infección diseminada y 16% por formas extra-pulmon. El diagnóstico definitivo se realiza por aislamiento del patógeno en muestras clínicas, aunque puede tardar hasta 6 semanas.

Las Guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas y el Centro de Control de Enfermedades, recomiendan el tratamiento en la población general con isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol o estreptomicina, dependiendo de los patrones locales de resistencia¹⁹⁰. Sin embargo, en receptores de trasplante se evidencia un problema significativo debido a la interacción entre rifampicina y agentes inmunosupresores, específicamente la disminución de niveles séricos de ciclosporina y tacrolimus, aumentando el riesgo de rechazo donde algunos autores han encontrado hasta un 25% de pérdidas del injerto por este efecto.

Por lo tanto, no se recomienda su uso rutinario excepto en situaciones extremas, aunque su beneficio potencial debe equilibrarse con el riesgo de rechazo, incrementando la dosis de ciclosporina o tacrolimus dosis 5.3 veces y valorando los niveles séricos. Otros autores¹⁹⁰ han considerado útil el uso de rifabutin en lugar de rifampicina. La isoniazida se debe incluir en el tratamiento de los receptores infectados, a menos que haya una cepa resistente o marcada toxicidad. La pirazinamida es otro agente utilizado frecuentemente aunque se debe tener precauciones debido al potencial riesgo de hepatotoxicidad, especialmente en receptores de trasplante hepático. Fármacos de la familia de las quinolonas también deben tenerse en cuenta en caso de resistencia o intolerancia en receptores de trasplante.

¹⁹⁰ HORSBURGH, CR; FELDMAN S y RIDZON R. Practice guidelines for the treatment of tuberculosis. Clin Infect Dis 2000; 31:633–9.

6. METODOLOGÍA

6.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio tipo cohorte histórica descriptiva, que busca determinar la frecuencia de complicaciones infecciosas en pacientes con trasplante renal.

El inicio del seguimiento se realiza a partir de la fecha del trasplante que se encuentra registrada en la historia clínica tomando todos los controles postrasplante de los pacientes que se incluyeron en el periodo de estudio

En los estudios de tipo de cohortes, los individuos son identificados en función de la presencia o ausencia de exposición a un determinado factor. Al comienzo, todos los individuos están libres del evento a estudiar y son seguidos durante un período de tiempo para observar la frecuencia de aparición del fenómeno de interés

6.2 LUGAR

Realizado en la Unidad Renal del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, E.S.E. Tercer nivel. Centro de referencia de la región Surcumbiana.

6.3 POBLACIÓN Y MUESTRA

Se tomo toda la población que cumpliera los criterios de elegibilidad entre febrero de 2007 y JULIO de 2010. Los pacientes trasplantados en este periodo fueron aproximadamente 115 por lo tanto no se calculo muestra.

Se incluyeron pacientes receptores de trasplante renal sin discriminación de sexo ni edad.

Se excluyeron:

- Los pacientes con historia clínica que no presentaban registros de seguimiento postrasplante

- Pacientes trasplantados en una ciudad diferente a Neiva.

6.4. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION	CLASIFICACION	NIVEL DE MEDICION
EDAD	Años cumplidos del paciente al momento del trasplante registrado en la historia clínica	Cuantitativa discreta	Años
Sexo	Característica fenotípica que diferencia hombre mujer registrada en la historia clínica	Cualitativa nominal	Femenino Masculino
Departamento	Lugar geográfico de Colombia de donde procede en paciente registrada en la historia clínica	Cualitativa nominal	Huila Caquetá Florencia Otro
Zona	lugar donde habita el paciente	Cualitativa nominal	Urbano Rural
Tiempo de seguimiento	Fecha en la cual se realiza procedimiento quirúrgico de trasplante hasta el último control registrado en la historia clínica.	Cuantitativa	Meses
Causa de falla renal	Patología que lleva a la falla renal diagnosticada y registrada en la historia clínica	Cualitativa	Desconocido/idiopática Diabetes Hipertensión Glomerulonefritis Obstructiva

			Infecciosa Mixta
Diálisis previa	Clase de procedimiento para dializar el paciente registrado en la historia clínica	Cualitativa	Peritoneal Hemodiálisis Mixta
Tiempo en diálisis	Fecha de inicio del diálisis hasta última diálisis.	Cuantitativa	Meses
Elisa para VIH	Serología para HIV de donante y receptor	Cualitativa nominal	Positivo Negativo
Anti core hepatitis B	Serología para ANTI CORE de donante y receptor	Cualitativa nominal	Positivo Negativo
Toxoplasmosis (ig G)		Cualitativa nominal	Positivo Negativo
Citomegalovirus (ig G)	Serología para citomegalovirus de donante y receptor	Cualitativa nominal	Positivo Negativo
Herpes simple tipo 1 (ig G)	Serología para Herpes Simple tipo 1 de receptor	Cualitativa nominal	Positivo Negativo
Herpes simple tipo 2 (ig G)	Serología para Herpes tipo 2 de receptor	Cualitativa nominal	Positivo Negativo
Ebstein barr (igg)	Serología para Ebstein Barr de receptor	Cualitativa nominal	Positivo Negativo
Hepatitis c (ig G)	Serología para Hepatitis C de donante y receptor	Cualitativa nominal	Positivo Negativo
Virus linfotópico de células T humano	Serología para receptor	Cualitativa nominal	Positivo Negativo
VDRL	Serología para	Cualitativa	Positivo

	Sífilis de donante y receptor	nominal	Negativo
Prueba de Chagas	Serología para Enfermedad de Chagas de donante y receptor	Cualitativa nominal	Positivo Negativo
Ppd	Prueba de Tuberculina para receptor	Cualitativa nominal	Positivo Negativo
Panel de anticuerpos reactivos (pra)	Tipificación de anticuerpos reactivos de receptor.	Cualitativa nominal	Positivo Negativo
HLA	Descripción de HLA más frecuentes de donante y receptor	cualitativo	Numérico
Tipo de donante	Clasificación de condición al momento de ser donante de riñón	Cualitativa nominal	Cadavérico Vivo
Causa de muerte de donante	Diagnostico de condición que lleva a muerte del donante registrado en la historia clínica	Cualitativa nominal	TCE Vasculares Encefalopatía anoxia-hipoxia Otros
Estancia previa en uci	Condición de haber estado hospitalizado en unidad de cuidados intensivos previo a ser donante.	cualitativa	Si No
Infección previa en uci	Constancia de diagnostico de infección durante su estancia previa anterior a ser donante registrada en la historia clínica.	cualitativa	Si No

Cultivos del donante	Laboratorios de hemocultivo, urocultivo y otros cultivos realizados al donante durante su estancia en uci, registrados en la historia clínica	cualitativo	Si No
Antibiótico profiláctico	Medicamento antibiótico usado durante el procedimiento de trasplante en el receptor.	Cualitativo nominal	Cefazolina Cefradina
Días de profilaxis antibiótica	Tiempo que el receptor de trasplante renal recibió antibiótico.	Cuantitativo	Días
Días de sonda vesical	Tiempo que el paciente trasplantado uso sonda vesical	Cuantitativa	Días
Esquema de inducción	Fármacos inmunosupresores utilizados en el momento del trasplante	Cualitativo nominal	Alentuxumab Timoglobulina Ninguno
Esquema de inmunosupresión inicial	Fármacos de tipo corticoides usados en el receptor de trasplante.	Cualitativo	MMF-CLP-PRD TCR-AZTIO Otro
Estancia en UCI postrasplante	Registro de ingreso a UCI posterior al trasplante	Cualitativo	Si No
Profilaxis antineumocistis	Fármacos de tipo antibióticos utilizados en el receptor de trasplante	Cualitativo nominal	TMP/SMX160/800 VO /día TMP/SMX160/800 VO/interdiaria/ otro

Profilaxis cándida oral	Fármacos tipo anti fúngicos utilizados como profilaxis en el receptor de trasplante	Cualitativo	SI NO
Profilaxis CMV	Fármacos tipo antiretroviral utilizados como profilaxis en el receptor de trasplante	Cualitativo	SI NO
Duración de profilaxis CMV	El tiempo que se administro el antirretroviral al receptor de trasplante	Cualitativo nominal	90 días 180 días Otra duración
Fecha rechazo	Fecha de rechazo del injerto en el receptor de trasplante	Cualitativo	Fecha/mes año
Tipo de rechazo	Clasificación dada patológicamente la tipificación del rechazo	Cualitativo	Celular Humoral
Días postrasplante	Tiempo en que se identifico el rechazo del trasplante renal.	Cuantitativo	Días
Fecha infección	Fecha en la que se identifico el primer episodio infeccioso en el receptor de trasplante	Cualitativo	Fecha/mes/ año
Tiempo pop trasplante	Tiempo en el cual se conoció el episodio infeccioso del receptor	Cuantitativo	Días

<p style="text-align: center;">TIPO</p>	<p>Sitio anatómico donde se presenta la infección.</p>	<p>Cualitativo nominal</p>	<p>Bacteriemia primaria o Secundaria</p> <p>Bacteriemia asociada a cateter</p> <p>Infeccion del tracto Urinario</p> <p>Bacteriuria asintomática Infeccion vias urinarias</p> <p>Infección del sitio operatorio</p> <p>Superficial Profunda Colección y/o peritonitis</p> <p>Diseminada (2 o Mas organos)</p> <p>Osea (artritis septica)</p> <p>Cerebral</p> <p>Gastrointestinal</p> <p>Genital</p> <p>Absceso de cavidad abdominal</p> <p>Higado y vias biliares</p> <p>Pulmonar Pneumonia Bronuquitis</p> <p>Mediastino</p> <p>Meningea</p> <p>Cavidad Oral</p>
---	--	----------------------------	--

			<p>Retina</p> <p>Piel y tejidos blandos</p> <p>Tracto respiratorio superior</p> <p>Otras</p>
Bacteria	Descripción de la bacteria causante de la infección.	Cualitativo nominal	<p>E. coli</p> <p>Klebsiella</p> <p>Enterobacter</p> <p>Pseudomona</p> <p>Acinetobacter</p> <p>S. aureus</p> <p>S. coagulasa negativo</p> <p>Serratia</p> <p>Proteus</p> <p>Enterococcus</p> <p>Neumococo</p> <p>Salmonella</p> <p>Shiguella</p> <p>No identificado</p> <p>Otro cual</p>
BLEE	Para determinar bacterias betalactamasas de espectro extendido	Cualitativo	<p>SI</p> <p>NO</p>
Virus	Descripción del virus causante de la infección	Cualitativo nominal	<p>Citomegalovirus</p> <p>Herpes Simple</p> <p>Virus de la Varicela</p> <p>Zoster</p> <p>Epstein Barr</p> <p>Poliomavirus</p> <p>Hepatitis a-b-c</p> <p>HIV</p> <p>Influenza A</p> <p>Otro</p>
Hongos	Descripción del hongo causante de la infección en	Cualitativo nominal	<p>Candida albicans</p> <p>Aspergillus</p> <p>Cryptococcus</p>

			Zygomycetos Paracoccidioidi Histoplasma Levaduras No Identificadas Hifas no identificadas otra cual:
Parásitos	Descripción del parasito causante de la infección en	Cualitativo nominal	Toxoplasma Malaria Leishmania Tripanosomiasis Intestinal otro cual:
Otros atípicos	Descripción de agentes atípicos causantes de infección.	Cualitativo nominal	Mycobacterium TBC Mycobacterias atípicas Nocardia Actinomyces
Nosocomial	Infecciones adquiridas 24 horas previas o 7 días posteriores a una hospitalización	Cualitativo	Nosocomial Comunidad
UCI	Requerimiento en unidad de cuidados intensivos	Cualitativo	SI NO
Numero total de episodios infecciosos	Recuento de las infecciones en cada paciente	Cuantitativo	Numero
Mortalidad	Fallecimiento durante el seguimiento registrado en la historia clínica	Cualitativo	Si No
Causa de perdida de injerto	Motivo por el que ya no funciona el injerto y tiene que volver a diálisis.	cualitativo	Si No
Supervivencia del injerto	Riñón funcional al final del seguimiento, consignado en la historia clínica	Cualitativo	Si No

6.5 ESTRATEGIAS PARA CONTROLAR LAS VARIABLES DE CONFUSIÓN.

En este estudio no se presentan variables de confusión ya que con este no se pretende establecer asociaciones entre los factores de riesgo y las complicaciones infecciosas, pues solo se busca determinar la frecuencia de factores de riesgo y de complicaciones infecciosas.

Se controlaron sesgos de selección por medio de los criterios de elegibilidad.

Los sesgos de medición fueron controlados verificando información con especialistas a cargo de los controles, realizando entrevistas al personal encargado del manejo de la historia clínica, así como verificando información faltante mediante visitas en casos donde el paciente fue transferido a control con otro centro de trasplante renal (pacientes transferidos a control en Medilaser)

6.6 TÉCNICAS PARA LA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

Se aplicó una ficha con las variables de interés a cada historia clínica que cumpliera con los criterios de inclusión, revisando cada uno de los controles de seguimiento del paciente, así como los eventos de hospitalización; que permitieron describir cada una de las infecciones que presentó.

6.7 INSTRUMENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

Ficha Diseñada por los investigadores en la que se consignaron las variables a estudiar. Esta fue revisada y aprobada por especialistas del Departamento de Infectología. La recolección de la información se realizó de la siguiente manera: se buscó lista de pacientes existentes en el archivo del servicio de la Unidad de trasplante, aproximadamente fueron 115. Se aplicaron los criterios de elegibilidad, seleccionando 92 que cumplieron los criterios de inclusión a los cuales se consignó información de variables de interés.

6.8 PRUEBA PILOTO

Se realizó prueba piloto con la historia clínica de 5 pacientes con el propósito de

unificar criterios entre todos los investigadores y garantizar la homogeneidad de la información recolectada.

6.9 PLAN DE PROCESAMIENTO DE DATOS

Se creó una base de datos en el programa Microsoft Excel 2003.

6.10 TRATAMIENTO ESTADÍSTICO

Se analizó la información con el programa Epi Info versión 2008

6.10.1 Análisis Univariado. Para las variables cualitativas (Edad, Sexo), se calcularon frecuencias absolutas y relativas.

Para las variables cuantitativas se calcularon medidas de tendencia central (media mediana) y medidas de dispersión (desviación estándar y rango intercuartilico) igualmente estas variables se categorizaron de acuerdo a la litera y se calcularon frecuencias absolutas.

6.10.2 Análisis Bivariado. Se cruzaron las siguientes variables:

En la tabla 1: características sociodemograficas de la población (sexo, edad, procedencia) con grupo de pacientes infectados y no infectados.

En la tabla 2: antecedentes de los pacientes de trasplante renal con grupo de pacientes infectados y no infectados.

En la tabla 3. Serologías de donantes y receptores así como panel de anticuerpos reactivos de tipo cualitativo con grupo de pacientes infectados y no infectados.

En la tabla 4: información de los donantes de riñon con grupo de pacientes infectados y no infectados.

En la tabla 5: información del evento del trasplante con grupo de pacientes infectados y no infectados.

En la tabla 12: episodios de rechazo con pacientes infectados y no infectados.

En la tabla 13. Causa de pérdida del injerto con pacientes infectados y no infectados.

Grafica 2: supervivencia y mortalidad en pacientes infectados y no infectados.

6.11 FUENTES DE INFORMACIÓN

La fuente de información es secundaria dado que esta se obtuvo de Historias clínicas.

6.12 ESTRATEGIA DE COMUNICACIÓN

Presentación de trabajo de grado, artículo para publicación internacional

6.13 ASPECTOS ÉTICOS

Se mantendrá la confidencialidad de la historia clínica y del paciente. Nuestro estudio cuenta con la aprobación con el Departamento de Cirugía, la Unidad de Infectología y Trasplantes del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, para la revisión y utilización de la información a partir de historias clínicas.

Se cuenta con la aprobación del comité de ética del Hospital y cumple con los requisitos establecidos en la Resolución 8430 de 1993 del ministerio de salud.

7. RESULTADOS

En el periodo de estudio se incluyeron 92 pacientes de los cuales 61 (66.3%) presentaron complicaciones infecciosas; de estos la mayoría fueron hombres entre 30 y 60 años (50.8%) procedentes de la zona urbana. Lo cual constituye una población joven receptora de órganos que cuenta con la mejor indicación y pronóstico posterior al procedimiento. Las demás características de la población a estudio se detallan en la tabla 1.

Tabla 1. Características de la población de receptores de trasplante renal

Característica (n (%))	Grupo infección (61)	Grupo no infección (31)	Total (92)
Edad promedio(DE)*	43.0 (12.2)	43.2(13.8)	43.1 (12.7)
Genero F/M†	25/36	14/17	39/53
PROCEDENCIA			
Huila	45(73.8)	26(83.9)	71(77.2)
Caquetá	4(6.6)	1(3.2)	5(5.4)
Tolima	9(14.8)	3(9.7)	12(13)
Otro	3(4.9)	1(3.2)	4(4.4)
ZONA			
Rural	24(39.3)	8(25.8)	32(34.8)
Urbano	37(60.7)	23(74.2)	60(65.2)
GRUPO DE EDAD (Años)			
≤a 30	24(39.3)	12(38.7)	36(39.1)
30 a 60	31(50.8)	18(58.2)	49(53.3)
> a 60	6(9.9)	1(3.3)	7(7.6)

*DE: Desviación estándar †F: Femenino M: Masculino

El 50 % de los pacientes infectados se siguieron por 22.6 meses o menos, igualmente en los pacientes no infectados. En la mayoría de pacientes infectados 27 (44.2%) y no infectados 14 (45.2%) la causa de la falla renal no se logro establecer, seguida de Hipertensión arterial. El tipo de diálisis mas frecuente en los dos grupos fue la hemodiálisis (57 %). El 50% de los pacientes infectados estuvieron en diálisis 21 meses o menos y los no infectados 18 meses o menos. (Tabla 2)

Tabla 2. Antecedentes de los pacientes receptores de trasplante renal

Variable	n (%)	Grupo infección (61)	Grupo no infección (31)	Total (92)
TIEMPO DE SEGUIMIENTO (meses)				
Mediana (RIQ)*		22.6(16-32)	22.6(12-38)	
≤6		3(4.9)	4(12.9)	7(7.6)
6 a 12		11(18.03)	5(16.1)	16(17.4)
12 a 24		17(27.8)	7(22.6)	24(26.1)
≥24		30(49.2)	15(48.4)	45(48.9)
CAUSA DE FALLA RENAL				
Desconocido/idiopática		27(44.2)	14(45.2)	41(44.6)
Diabetes		2(3.3)	3(9.7)	5(5.4)
Hipertension		10(16.4)	8(25.8)	18(19.6)
Glomerulonefritis		11(18)	2(6.5)	13(14.1)
Obstruktiva		3(4.9)	1(3.2)	4(4.3)
Infecciosa		0(0.0)	0(0.0)	0(0)
Mixta		3(4.9)	1(3.2)	4(4.3)
Otra†		5(8.2)	2(6.5)	7(7.6)
TIPO DE DIALISIS PREVIA				
Hemodiálisis		33(54.1)	20(64.5)	53(57.6)
Peritoneal		18(29.5)	6(19.4)	24(26.1)
Mixta		10(16.4)	5(16.1)	15(16.3)
TIEMPO EN DIALISIS (meses)				
Mediana (RIQ)*		21(12-56)	18 (12-36)	
≤49		45(73.8)	26(83.8)	71(77.2)
50 a 97		13(21.3)	5(16.1)	18(19.6)
		>98	3(4.9)	0(0.0)
				3(3.3)

*RIQ: Rango intercuartil

†Otra: Alport: 2 casos, Poliquistosis: 1 caso, gangrena de fournier:1 caso ,

Preclamsia: 1 caso eclamsia: 1 caso, Trombosis. 1 caso

En el grupo de infectados la serología positiva mas frecuente fue citomegalovirus para 55 receptores y 42 donantes; en los casos en los que el donante y receptor reportaron serologías (IgG) positivas (39 de los pacientes infectados y 10 de los no infectados) 4 pacientes presentaron infección asintomática (PCR positiva durante el seguimiento). Se presentó solo un caso donde donante y receptor fueron negativos (IgG CMV) que durante el seguimiento desarrolló infección diseminada

por citomegalovirus. Finalmente en los casos en los que el donante fue negativo y receptor positivo (14 del grupo de infectados y 13 no infectados) 1 paciente presento infección mixta, citomegalovirus mas poliomavirus. El panel cualitativo de anticuerpos reactivos tipo 1 fue positivo para el 18% de los pacientes infectados (11) y 12.9% de los no infectados (4) (Tabla 3). La mayoría de los donantes fueron cadavéricos 98.9% y la causa de muerte mas frecuente fue el trauma craneoencefálico, en el 70.6 % (65 casos). (Tabla 4)

Tabla 3. Información previa al trasplante renal de receptores y donantes

Serología resultado positivo (receptor/donante)	Grupo infección (61)	Grupo no infección (31)	No se encontraron Datos
Elisa para VIH	0/0	0/0	0/0
Antígeno De Superficie Hepatitis B	0/0	0/0	0/0
Anti Core Hepatitis B	1/5	0/0	4/4
Toxoplasmosis (Ig G)	44/33	19/16	0/0
Citomegalovirus (Ig G)	55/42	24/12	3/7
D(+) R(+)*	39	10	0
D(+) R(-)*	3	2	0
D(-) R(+)*	14	13	0
D (-) R(-)*	1	0	0
Herpes Simple Tipo 1 (Ig G)	14/SD†	3/SD	50/92
Herpes Simple Tipo 2 (Ig G)	10/SD	2/SD	49/92
Epstein Barr (Ig G)	13/SD	4/SD	35/92
Hepatitis C (Ig G)	1/0	0/0	4/11
Virus Linfotropico De Células T Humano	3/0	1/0	57/0
VDRL	0/0	1/0	0/0
Prueba De Chagas	0/0	0/0	0/0
Ppd	1/0	1/0	51/0
PANEL DE ANTICUERPOS REACTIVOS (PRA) Cualitativa (Positivo/negativo)			
Tipo1 Receptor	11/49	4/21	6
Tipo 2 receptor	3/57	4/21	7

*D: donante R: receptor (+): positivo (-) negativo en frecuencia de presentación †SD: Sin datos

Tabla 4. Información de donantes de riñón

Variable n	Grupo infección (61)	Grupo no infección (31)
Tipo de Donantes (vivo/cadáverico)	1/60	0/31
Causa de muerte de donante		
Trauma craneoencefalico	45	25
Vasculares	12	2
Encefalopatía anoxica- hipoxia	2	3
otras causas	1	1
Estancia en uci previa a ser donante	41	16
Infección durante estancia en uci	3	2
Hemocultivos positivos	1	0
Urocultivos positivos	0	0

En el grupo de infección el antibiótico profiláctico mas frecuente fue Cefazolina (93.3%), que se administró en promedio 2.9 días; la media del tiempo de sonda vesical fue de 9,7 días comparada con 4.8 días en el grupo de pacientes no infectados. 88 receptores (95.7%) recibieron tratamiento inmunosupresor con triple terapia (esteroides, antagonistas de la calcineurina y Micofenolato mofetil). El tratamiento de inducción con Alentuzumab se llevó a cabo en ochenta pacientes (87%). El 78.3% de la población a estudio requirió cuidados especiales en la Unidad de cuidados intensivos posterior al trasplante. La mayor parte de la población recibió profilaxis contra Neumocistis jirovecii y Cándida. En el grupo de pacientes infectados solo el 27.9 % (17 pacientes) recibió profilaxis para Citomegalovirus frente a un 35 % en los pacientes no infectados (11 pacientes). (Tabla 5)

Tabla 5. Información del evento del trasplante

Característica n (%)	Grupo infección (61)	Grupo no infección (31)	Total (92)
Antibiótico Profiláctica			
Cefazolina	57(93.4)	27(87.1)	84(91.3)
Cefradina	4(6.6)	4(12.9)	8(8.7)
TIEMPO DE A/B PROFILACTICO (Días)			
media (DE)*	2.9(1.13)	2.8 (1.48)	2.9(1.3)
1	5(8.2)	5(16.1)	10(10.9)
2 a 3	40(65.6)	16(51.6)	56(60.8)
> a 3	16(26.3)	10(32.2)	26(28.3)
TIEMPO DE SONDA VESICAL (Días)			
media (DE)*	9.7(16.68)	4.8(3.73)	8.2(14.2)
1 a 7	40(74.1)	21(87.5)	61(66.3)
8 a 15	8(14.8)	2(8.3)	10(10.9)
16 a 30	4(7.4)	1(4.2)	5(5.4)
> a 30	2(3.7)	0(0)	2(2.2)
no hay datos	7(7.6)	7(7.6)	14(15.2)
ESQUEMA DE INDUCCIÓN			
Alemtuzumab	50(82)	30(96.8)	80(87)
Timiglobulina	1(1.6)	1(3.2)	2(2.2)
Ninguno	9(14.8)	0(0)	9(9.8)
Basiliximab	1(1.6)	0(0)	1(1.1)
E. INMUNOSUPRESION INICIAL			
MMF-CLP-PRED†	58(95.1)	30(96.8)	88(95.7)
MMF-TCR-PRED‡	3(4.9)	1(3.2)	4(4.3)
ESTANCIA EN UCI POSTRASPLANTE			
	47(77.1)	25(80.7)	72(78.3)
PROFILAXIS ANTINEUMOCISTIS			
TMP-SMX ψ 160/800 MG VO DIA	57(93.4)	31(100)	88(95.7)
TMP-SMX 160/800 MG VO DIA	4(6.6)	0(0)	4(4.3)
PROFILAXIS CANDIDA			
Nistatina vía oral (enjuagues)	56(91.8)	27(87.1)	83(90.2)
PROFILAXIS CMV‡ (Días) SI			
	17(27.9)	11(35.5)	28(30.4)
90	14(23)	11(35.5)	25(27.2)
120	0(0)	0(0)	0(0)
180	1(1.6)	0(0)	1(1.1)
IRREGULAR	2(3.3)	0(0)	2(2.2)

DE: desviación estándar; †: MMF-CLP-PRED: Mofetil Micofenolato mas Ciclosporina mas Prednisolona. ‡: Mofetil Micofenolato más Tacrolimus más Prednisolona.

ψ TMP-SMX: Trimetropin- sulfametoxazol.
‡CMV: Citomegalovirus

Se hallaron 187 episodios infecciosos, en promedio 2 episodios por paciente; los pacientes infectados presentaron entre 1 y 8 infecciones durante el tiempo de seguimiento de la cohorte. Demás detalles ver tabla 6.

Tabla 6. Numero de episodios infecciosos en pacientes receptores de trasplante renal

variable	n (%)
total de episodios	187
Media de infecciones por paciente(DE)*	2(2.16)
0 Infecciones	31(33.7)
1 infección	17(18.5)
2 infecciones	13(14.1)
3 infecciones	9(9.8)
4 infecciones	8(8.7)
5 infecciones	4(4.3)
6 infecciones	2(7.6)
7 infecciones	1(1.1)
8 infecciones	2(2.2)

*DE: desviación estándar

De 187 episodios de infección los síndromes infecciosos mas frecuentes fueron: 70 casos (37,4%) de infección de vías urinarias, 30 (16.9%) infecciones del tracto gastrointestinal; seguidas por infecciones de piel y tejidos blandos e infecciones del tracto respiratorio superior. El resto de síndromes se detallan en la tabla 7.

Tabla 7. Tipos de infección en pacientes receptores de trasplante renal

Tipo de infección	n (%)
Infección de vías urinarias	70(37.4)
Gastrointestinal	30(16.0)
Piel y tejidos blandos	17(9.1)
Tracto respiratorio superior	17(9.1)
Bacteriuria asintomática	14(7.5)
Bacteriemia primaria o secundaria	8(4.3)
Infección asintomática por CMV	7(3.7)
Genital	6(3.2)
Neumonía	5(2.7)
Infección sitio operatorio Superficial	3(1.6)
Bronquitis	2(1.1)
Meníngea	2(1.1)
Bacteriemia asociada a catéter	1(0.5)
Colección y/o peritonitis	1(0.5)
Diseminada (2 o Mas órganos)	1(0.5)
Ósea (artritis séptica)	1(0.5)
Cavidad Oral	1(0.5)
Infección sintomática con afección visceral CMV*	1(0.5)

*CMV: Citomegalovirus

Se estableció el diagnóstico etiológico de 133 episodios de infección (71%), 3 (2.2%) de los cuales tuvieron una etiología polimicrobiana. La etiología agrupada de estos episodios fue: en 93 casos (69.9%) bacteriana, en 18 (13.5%) viral, en 12 (9%) fúngica y en 9 (6.8%) parasitaria.

Los microorganismos más frecuentes fueron: *Escherichia coli* (24.6%), *Klebsiella pneumoniae* (9.6%) y *citomegalovirus* (4.3%). Para más detalles ver tabla 8.

Tabla 8. Etiología de episodios infecciosos de pacientes receptores de trasplante Renal

ETIOLOGIA	n (%)
Bacterias(n=93)	
Gramnegativas	
<i>Escherichia coli</i>	46(24.6)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	18(9.6)
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	5(2.7)
<i>Enterobacter</i>	4(2.1)
<i>Serratia Species</i>	4(2.1)
<i>Bacilos gram negativos</i>	1(0.5)
<i>Acynetobacter Baumanni</i>	1(0.5)
<i>Gardnerella</i>	1(0.5)
<i>Citrobacter</i>	1(0.5)
Grampositivas	
<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>	5(2.7)
<i>Staphylococcus Aureus</i>	1(0.5)
<i>Enterococcus</i>	1(0.5)
Otras bacterias	
<i>Streptococcus mitis</i>	1(0.5)
<i>Difteroides</i>	1(0.5)
<i>Micrococcus Luteus</i>	1(0.5)
Infecciones bacterianas mixtas	2(1.1)
No Identificado	54(28.9)
Virus(n=18)	
<i>Citomegalovirus</i>	8(4.3)
<i>Herpes simple</i>	5(2.7)
<i>Virus de la varicela zoster</i>	3(1.6)
<i>Dengue</i>	1(0.5)
<i>CMV mas Poliomasvirus</i>	1(0.5)
Hongos (n=12)	
<i>Malassezia furfur</i>	7(3.7)
<i>Levaduras no Identificadas</i>	2(1.1)
<i>Hifas no identificadas</i>	1(0.5)
<i>Micelios no identificados</i>	1(0.5)
<i>Dermatomicosis no identificada</i>	1(0.5)
Parasitos (n=9)	
<i>Cryptosporidium</i>	3(1.6)

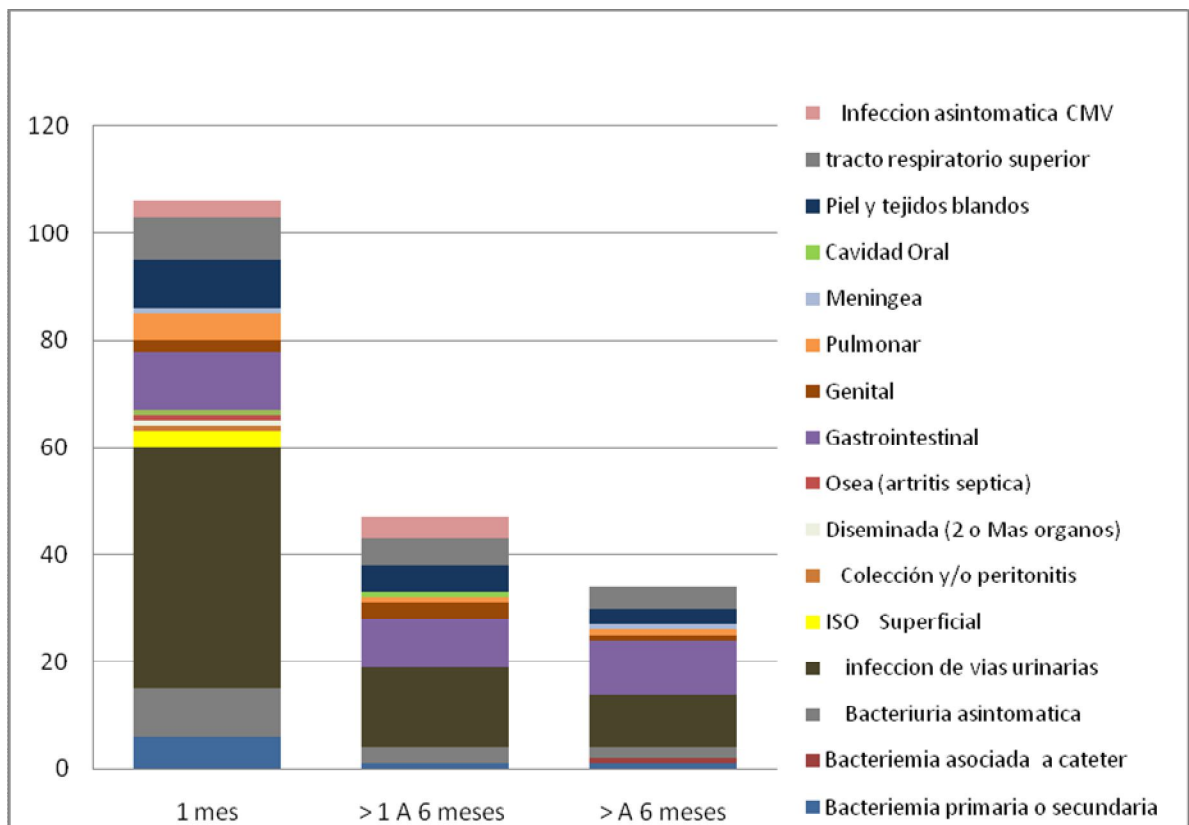
<i>Intestinales no especificados</i>	2(1.1)
<i>Giardia Duodenalis</i>	2(1.1)
<i>Entamoeba Histolytica</i>	1(0.5)
<i>Sarcoptes Scabei</i>	1(0.5)
<i>Toxoplasma</i>	0(0.0)
<i>Malaria</i>	0(0.0)
<i>Leishmania</i>	0(0.0)
<i>Tripanosoma Species</i>	0(0.0)
Otros Atípicos (n=1)	
<i>Micobacterium Tuberculosis</i>	1(0.5)

Durante el primer mes postrasplante renal se produjeron 106 episodios de infección (56.7 %). La infección de vías urinarias fue la más frecuente (42.5%), seguido por infecciones del tracto gastrointestinal (10.4%) y en tercer lugar infecciones de piel y tejidos blandos en igual porcentaje a bacteriurias asintomáticas. La cronología de aparición de infecciones se muestra en la tabla 9 y su relevancia en la grafica 1.

Tabla 9. Distribución de los episodios de infección por tiempo postrasplante

Variable n (%) (meses)	≤ 1 (n=106)	1 A 6 (n=47)	> A 6 (n=34)	Total (n=187)
Bacteriemia primaria o secundaria	6(5.7)	1(2.1)	1(2.9)	8(4.3)
Bacteriemia asociada a catéter	0(0.0)	0(0.0)	1(2.9)	1(0.5)
Bacteriuria asintomática	9(8.5)	3(6.4)	2(5.9)	14(7.5)
Infección de vías urinarias	45(42.5)	15(31.9)	10(29.4)	70(37.4)
Infección del sitio operatorio Superficial	3(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	3(1.6)
Colección y/o peritonitis	1(0.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
Diseminada (2 o Mas órganos)	1(0.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
Ósea (artritis séptica)	1(0.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
Gastrointestinal	11(10.4)	9(19.1)	10(29.4)	30 (16.0)
Genital	2(1.9)	3(6.4)	1(2.9)	6 (3.2)
Pulmonar	5(4.7)	1(2.1)	1(2.9)	7(3.7)
Meníngea	1(0.9)	0(0)	1(2.9)	2(1.1)
Cavidad Oral	0(0)	1(2.1)	0(0.0)	1(0.5)
Piel y tejidos blandos	9(8.5)	5(10.6)	3(8.8)	17(9.1)
tracto respiratorio superior	8(7.5)	5(10.6)	4(11.8)	17(9.1)
Infección asintomática por CMV	3(2.8)	4(8.5)	0(0.0)	7(3.7)
Infección sintomática con afección visceral CMV	1(0.9)	0(0)	0(0)	1(0.5)

Figura 1. Distribución de los episodios de infección por tiempo postrasplante.



En los Episodios en los que se logro establecer la etiología de las infección de vías urinarias (73.3%), *E. coli* fue el microorganismo mas frecuente , 27 episodios (38.6%), cabe resaltar 6 (22.2%) casos de estos en los cuales se evidencio bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido. Seguido por 11 episodios causados por *Klebsiella*, 4 de ellas BLEE positivas. Los demás microorganismos causantes de infección de vías urinarias se listan en la tabla 10.

Tabla 10. Etiología de infección de vías urinarias en pacientes de trasplante renal

Variable(n%)	n(70)
<i>E. coli</i>	21(30.0)
No identificado	18(25.7)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7(10.0)
<i>E. coli</i> productor BLEE	6(8.6)
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	4(5.7)
<i>Klebsiella</i> Productor BLEE*	4(5.7)
<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>	3(4.3)
<i>Serratia</i> productor BLEE	2(2.9)
Otros	2(2.9)
<i>Enterococcus</i>	1(1.4)
<i>Enterobacter</i>	1(1.4)
<i>Acinetobacter</i>	1(1.4)
<i>Proteus</i>	0(0.0)

*BLEE: Betalactamasas de espectro extendido.

Se presentaron 19 episodios de infecciones Nosocomiales, la mas común fue infección de vías urinarias (57.9%) seguido por bacteriemia primaria o secundaria y bacteriuria asintomática (10.5%); de las infecciones que ocurrieron durante hospitalización en Unidad de cuidados intensivos, el 50% (2 episodios) fueron debidas a bacteriemias primarias o secundarias. (Tabla 11)

Tabla 11. Infecciones nosocomiales y de UCI* de pacientes receptores de trasplante renal

Variable n (%)	Nosocomial (n=19)	Uci (n=4)
Bacteriemia primaria o secundaria	2(10.5)	2(50)
Bacteriuria asintomática	2(10.5)	1 (25)
Infección de vías urinarias	11(57.9)	1(25)
Infección de sitio operatorio Superficial	1(5.3)	0(0)
Gastrointestinal	1(5.3)	0(0)
Pulmonar	1(5.3)	0(0)
Piel y tejidos blandos	1(5.3)	0(0)

*UCI: Unidad de cuidados intensivos

En total se presentaron 29 casos de rechazo, El tipo de rechazo mas frecuente fue el celular en 31.1% de los pacientes infectados y 19.3% de los no infectados; este se presento en el 50% de los pacientes infectados en 13.1 meses o menos. (Ver tabla 12)

Tabla 12. Episodios de rechazo de injerto de trasplante renal

Variable n (%)	Grupo infección (61)	Grupo no infección (31)	Total (92)
Tipo de rechazo			
Celular	19(31.1)	6(19.3)	25(27,2)
Humoral	3(4.9)	1(3.2)	4(13.8)
Fecha de presentación Postrasplante (meses)			
Mediana (RIQ)*	13.1(6.6-15.5)	4.7(1.1-11.3)	
≤6	4(19)	5(22.5)	9(31)
7 a 12	3(14.3)	1(12.5)	4(13.8)
> a 12	14(66.7)	2(25)	16(55.2)

*RIQ:Rango Intercuartilico

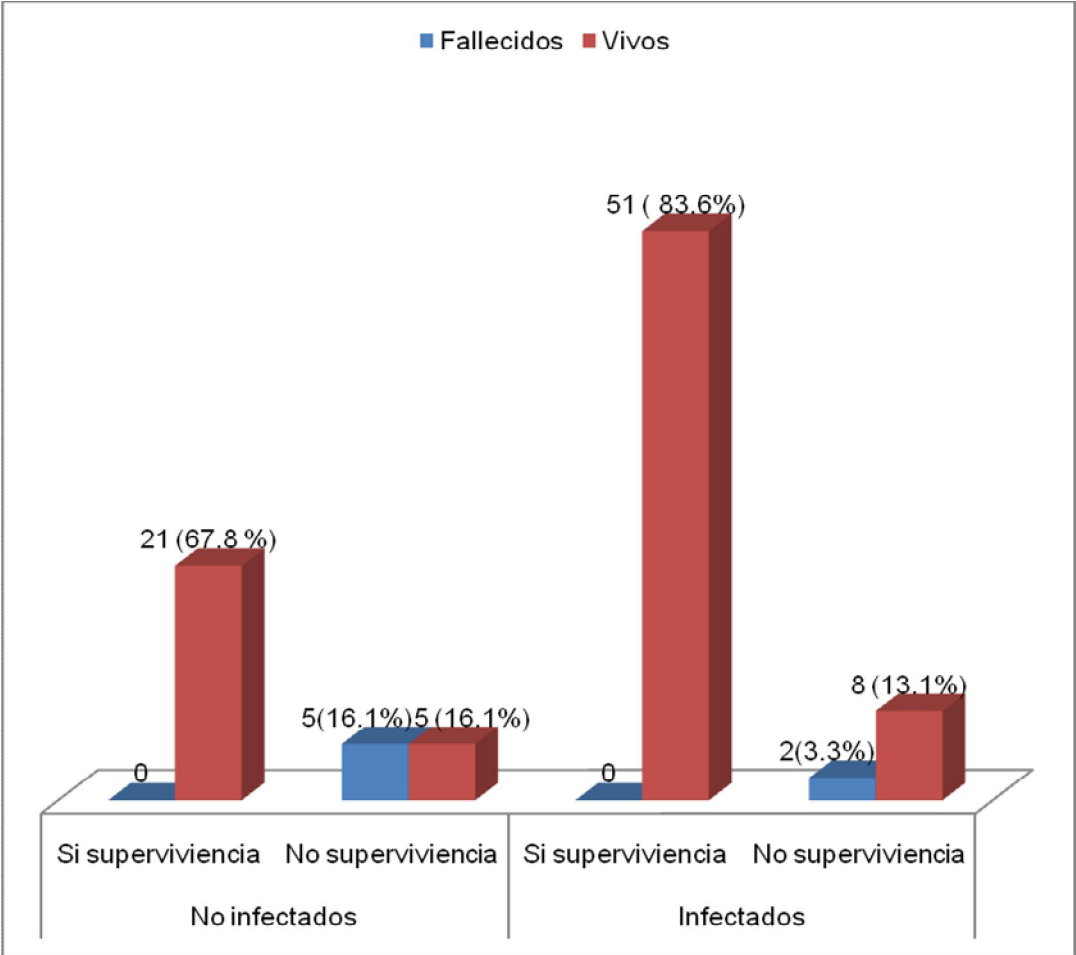
En total se presentaron 20 casos de perdida de injerto. En el grupo de pacientes infectados el rechazo con 3 casos (33.3) constituyo la causa mas frecuente, seguido por causas relacionadas con infección en 2 casos (22.2). En el grupo de pacientes no infectados la causa mas frecuente fue el rechazo con 6 casos (54.5%). las demás causas se muestran en la tabla 13.

Tabla 13. Causa de pérdida de injerto en pacientes de trasplante renal

Variable n (%)	Grupo infección (n=9)	Grupo no infección (n=11)	Total (n=20)
Rechazo	3(33.3)	6(54.5))	9(45)
Trombosis	1(11.1)	1(9.1)	2(10)
causa relacionada con infección	2(22.2)	0(0)	2(10)
otras: (n=7)			
Muerte	0(0)	4(36.4)	4(20)
hemoperitoneo secundario a biopsia	1(11.1)		1(5)
No especificada	2(22.2)		2(10)

En el 83.6 % de pacientes infectados y 67.8% de los no infectados el injerto se encontró con buena funcionalidad al final del seguimiento; en el grupo de los no infectados se presentaron 5 casos de pérdida del injerto por muerte de los pacientes y en el grupo de los infectados se presentaron 10 casos de pérdida del injerto de los cuales 2 (3.3%) correspondieron a muerte del paciente. La mortalidad total en receptores de trasplante renal de la cohorte fue de 7 pacientes (7.6%) (Grafica2)

Figura 2. Supervivencia del injerto y mortalidad en pacientes receptores de trasplante renal.



8. DISCUSION

El trasplante renal se constituye como una opción terapéutica determinante en el pronóstico de los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal¹⁹¹. El presente estudio describe las complicaciones infecciosas de 92 receptores de trasplante renal. La edad promedio de la población fue 43.1 años, similar a los hallazgos reportados por Grimaldi y colaboradores¹⁹² en un estudio de tipo cohorte prospectivo de las complicaciones infecciosas en 121 pacientes que presentaron un promedio de edad de 45 años y Pourmand¹⁹³ que describió 142 casos, con una edad promedio de 41 años, lo cual representa una población adulta joven con la mejor indicación y pronóstico para la realización del trasplante.

A diferencia de otros estudios, que reportan una mayor prevalencia de nefropatía crónica secundaria a hipertensión arterial¹⁹³ y glomerulonefritis¹⁹⁴, nuestros resultados revelan una mayor frecuencia de falla renal por etiología desconocida/idiopática. Este hallazgo probablemente está relacionado con el diagnóstico tardío de la enfermedad renal crónica que se realiza en nuestro medio, lo cual precluye la realización temprana de biopsia renal para definir una etiología específica.

Coincidiendo con otros estudios realizados, las infecciones bacterianas con un 69.9% son las más frecuentes en receptores de trasplante renal, seguidas de las infecciones virales y fúngicas respectivamente. Esta distribución de agentes infecciosos ha sido encontrada sistemáticamente en todas las series de casos de infecciones postrasplante renal, y destaca la vulnerabilidad particular de estos receptores de presentar infecciones bacterianas tempranas, sobretodo aquellas que comprometen el tracto urinario. El hallazgo de agentes infecciosos micóticos invasivos es infrecuente y está en relación estrecha con la ausencia de factores de riesgo anatómicos y quirúrgicos los cuales si están presentes en otros tipos de trasplante de órgano sólido (corazón-pulmón, hígado)^{194 195 196}. Es importante resaltar, una considerable frecuencia de complicaciones infecciosas por etiología

¹⁹¹ SPLENDIANI G, *et al.* Op. cit., p.23.

¹⁹² GRIMALDI A, *et al.* Infectious complications in the renal transplant recipient. *Transplant Proc* 2005; 37:2502-2503.

¹⁹³ POURMAND G, *et al.* Op. cit., p.22.

¹⁹⁴ GARCIA-PRADO MA, *et al.* Op. cit., p.21.

¹⁹⁵ MARTINEZ-MARCOS F, *et al.* Op. cit., p.23.

¹⁹⁶ PATEL, Robin y PAYA, Carlos. Op. cit., p.20.

parasitaria (6.8%), a diferencia de cohortes descritas en otros países como Iran¹⁹³ y España¹⁹⁴, donde en la primera se encontraron tan solo dos casos entre 142 pacientes mientras que en el estudio español no se registraron casos.

Generalmente, la presentación de las complicaciones infecciosas se ha clasificado cronológicamente en tres periodos^{191 196 197}. Durante el primer mes postrasplante, la infección de vías urinarias constituyó el mayor numero de casos (42.5%), lo cual concuerda con el estudio de Garcia-Prado y colaboradores¹⁹⁴, que reportó el 44.7% de total de infecciones identificadas. En los dos periodos restantes, del 2 al 6 mes y posterior al 6 mes, se evidenció un patrón similar con predominio de las infecciones del tracto urinario.

En nuestro estudio, se observó que la infección de vías urinarias fue la complicación infecciosa más frecuente con el 37,4% de los casos, lo cual se correlaciona con el estudio prospectivo de Kee y colaboradores¹⁹⁸ en 67 receptores de trasplante renal, donde la infección de vías urinarias representó el 40.3% de los casos. E. coli, es el microorganismo aislado con mayor frecuencia (38.6%) donde el 22.2% de estas (6 casos) fueron productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), porcentaje que se correlaciona con el reporte del departamento de Infectología del Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva (Comunicación personal, Unidad de Infectología).

Estos resultados concuerdan con el estudio de Chuang y colaboradores¹⁹⁷, donde la infección de vías urinarias por E. Coli fue predominante. Es importante resaltar que en total se reportaron diez casos de bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido. Dentro de los factores de riesgo para infección de vías urinarias se identificó un mayor tiempo promedio en el uso de sonda vesical, periodos prolongados de diálisis y trasplante de órgano proveniente de donante cadavérico.

Las infecciones del tracto gastrointestinal, ocuparon el segundo lugar en frecuencia (16.9%) luego de las infecciones del tracto urinario, pero es necesario indicar que estas constituyen un mayor numero de casos en comparación otros estudios¹⁹⁴, donde se observo un solo episodio de gastroenteritis en toda la población estudiada.

¹⁹⁷ CHUANG P, PARIKH CR y LANGONE A. Op. cit., p.44.

¹⁹⁸ KEE T, LU Y y VATHSALA A. Spectrum of severe infections in an Asian renal transplant population. *Transplant Proc* 2004; 36: 2001-2003

Las infecciones virales representaron el tercer lugar de las complicaciones infecciosas (13.5%) en nuestro estudio, siendo Citomegalovirus (CMV), el agente de mayor frecuencia con 9 casos (4.8%), donde una infección estuvo asociada a Poliomavirus; seguido del Virus del Herpes Simple en 5 casos. Tanto la incidencia de infección viral general como la específica por Citomegalovirus, fueron menores en comparación con los estudios reportados en la literatura¹⁹³.

Es importante destacar que a partir del primer año de inicio del programa de trasplante (2007), como consecuencia de la presentación clínica severa de varios casos de CMV, algunos de ellos con desenlaces fatales; se decidió instaurar la estrategia de profilaxis universal para todos los receptores de un trasplante renal, indistinto del estatus D(donante)/R(receptor) de CMV. Este esquema profiláctico universal incluye el suministro diario de valganciclovir 450 mg vía oral por 90 días postrasplante. Esta nueva estrategia podría explicar en parte el bajo número de reactivación por CMV observadas en nuestra cohorte.

Los receptores de trasplante renal son una población vulnerable para el desarrollo de infecciones micóticas¹⁹⁹. La incidencia de infección fúngica en nuestra cohorte fue del 9%, donde predominantemente se identificó el compromiso cutáneo por *Malassezia furfur*, incidencia similar a la reportada en la literatura para las infecciones fúngicas (1.4-14%), aunque con diferencias notables en la etiología caracterizada ya que se describe mayor frecuencia de infecciones del tracto urinario, especialmente por *Candida*, lo cual no corresponde a nuestra cohorte¹⁹⁶.

En nuestra cohorte, las infecciones parasitarias conformaron el 6.8% de los casos con compromiso predominantemente del tracto gastrointestinal, caracterizado por una mayor frecuencia de *Cryptosporidium*, aunque también se evidenció en menor proporción manifestaciones clínicas de giardiasis, amebiasis y escabiosis. Las infecciones parasitarias no juegan un papel importante en la literatura mundial¹⁹³¹⁹⁴, sin embargo, es un hallazgo particular probablemente debido a los factores de riesgo epidemiológicos propios de las aéreas tropicales y subdesarrolladas.

Estos hallazgos son de importancia crucial principalmente en dos escenarios clínicos: 1) La evaluación pretrasplante; en donde el candidato a trasplante renal debe recibir un tamizaje vigoroso en busca de patología infecciosas latentes o no controladas 2) En la evaluación del paciente postrasplante renal que se presenta con síndromes clínicos compatible con agente parasitarios.

¹⁹⁹ PAYA, CV. Op. cit., p.61.

El rechazo es una complicación no infecciosa relativamente frecuente con alto impacto en la supervivencia del injerto, representada en la función renal y la mayor probabilidad de desarrollar infecciones en los receptores, establecido como un factor de riesgo, especialmente para infecciones de vías urinarias. En la población estudiada, el 31.5% representado en 29 pacientes tuvieron un episodio de rechazo, con predominio del tipo celular y una mayor proporción en el grupo de pacientes infectados.

La mortalidad global determinada fue del 7.6%, de los cuales dos casos se consideraron muertes secundarias a complicaciones infecciosas, hallazgos similares a los publicados en otras poblaciones de receptores de receptores de trasplante renal, con un rango de mortalidad del 3 al 15%.

Las complicaciones infecciosas en receptores de trasplante renal tienen un gran impacto en la morbilidad y calidad de vida de los pacientes, asociado a una potencial pérdida de la función renal en el tiempo. El control de los factores de riesgo juega un papel determinante en la prevención de incidencia de complicaciones infecciosas en los receptores de trasplante renal.

Los resultados de nuestro estudio tienen un enorme beneficio no solo para el grupo de tranplante renal de nuestra institución sino también para nuestros pacientes postranplantados y futuros candidatos a tranplante. Los resultados parciales de este estudio y de otros realizados en este campo (Sierra y Colaboradores) han permitido instaurar cambios en los protocolos de profilaxis y tratamiento de las principales complicaciones infecciosas de estos pacientes.

Es así como a partir de resultados anteriores (sierra y colaboradores), surgió la recomendación de incluir en el tratamiento empírico de las infecciones urinarias en pacientes trasplantados un agente antibiótico tipo carbapenémico, debido a la alta tasa de bacterias Gram negativas productoras de BLEE. Así mismo, se ha logrado la disminución de los días de sonda vesical, el cual es uno de los factores de riesgo más relevantes en el desarrollo de infecciones urinarias. Otros cambios instaurados con base en la revisión de los resultados del anterior estudio fue el protocolo de profilaxis universal anti-CMV ya mencionado y la universalización de la prueba de tuberculosis latente PPD, la cual fue instaurada luego del desarrollo de una reactivación por TBC postrasplante.

Si bien existen protocolos y guías de manejo Internacionales de enfermedades oportunistas en pacientes receptores de trasplante de órgano sólido, muchas veces estas guías no son aplicables a poblaciones específicas en nuestro medio.

Es así como nuestro estudio se convierte en una valiosa herramienta que orienta al clínico sobre las principales complicaciones infecciosas de nuestra población trasplantada, otorgando información no solo de sobre las principales infecciones asociadas al trasplante renal sino también los agentes etiológicos específicos, el comportamiento etiológico según el tiempo postrasplante (menor de 1 mes, entre 1 y 6 meses y mayor de 6 meses) y agentes etiológicos menos frecuentes pero no despreciables en nuestro medio (agentes parasitarios, Tuberculosis y BK virus).

Sin duda alguna, la disponibilidad de información epidemiológica local, propia de nuestros pacientes, ayudará al clínico que se enfrenta en el día a día a pacientes postrasplantados, con síndromes clínicos infecciosos, a orientar de una manera más sistemática el abordaje diagnóstico de estos pacientes.

Nuestro estudio presenta muchas limitaciones. Dentro de las más relevantes que nos encontramos durante la realización de este estudio fue la pérdida de información parcial de la historia clínica en muchos casos, lo que sin duda puede llevar a sesgos de subregistro de infecciones. Así mismo, el hecho de que el estudio sea retrospectivo impide el seguimiento en tiempo real de todas las complicaciones infecciosas. Así, la adquisición de la información descansa en el adecuado diligenciamiento de la historia clínica por parte del médico tratante, lo cual desafortunadamente no era persistente en todos los casos. Sin embargo, para sobrepasar esta limitación, se realizó una revisión exhaustiva de cada historia clínica con el fin de documentar cada episodio infeccioso registrado tanto en los controles de consulta externa como de hospitalizaciones, recurriendo muchas veces a revisar hasta dos o tres veces la información con el fin de registrar todos los posibles eventos infecciosos presentados.

9. CONCLUSIONES

Los pacientes que presentan complicaciones infecciosas después de un trasplante renal se caracterizan por ser adultos jóvenes de sexo masculino

Se presentaron complicaciones infecciosas en 66.3% de los casos de pacientes que recibieron un trasplante en el hospital Hernando Moncaleano Perdomo

Los pacientes receptores de trasplante renal que se infectan han pasado mas tiempo en diálisis que los q no se infectan, y han usado mas tiempo sonda vesical.

El síndrome infeccioso mas frecuente en la población de receptores de trasplante renal es la infección de vías urinarias, seguidas de infecciones del tracto gastrointestinal.

Más del 50% de las infecciones postrasplante se presentan en el primer mes posterior al trasplante, que corresponde a infección de vías urinarias con mayor frecuencia.

En la mayoría de las infecciones es posible llegar a un diagnostico etiológico, bacteriano en el mayor numero de episodios, cuyo microorganismo corresponde con mayor frecuencia a bacilos Gramnegativas.

El rechazo celular constituye la causa más común de perdida de la funcionalidad del injerto renal.

Un significativo número de infecciones que se presenta en receptores de trasplante renal involucra bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido lo que puede eventualmente influir en mayor morbilidad.

La población de receptores de Neiva tiene como particularidad una mayor incidencia de de infecciones gastrointestinales de tipo parasitario y micóticas de tipo cutáneo propias de las zonas tropicales.

La mortalidad de los receptores de trasplante renal en Neiva es del 7,6%.

10. RECOMENDACIONES

En el escenario pretrasplante, nuestro estudio pone en evidencia la necesidad urgente de persuadir una búsqueda mas activa de agentes parasitarios intestinales en el estudio de candidatos a trasplante renal. A pesar de enormes avances en saneamiento básico y medidas de salud publica en nuestro país en los últimos años, muchas regiones de Colombia no cuentan con fuentes de agua potable.

El paciente receptor de un trasplante renal frecuentemente experimenta el beneficio de una terapia de alto nivel de complejidad como lo es el trasplante y la inmunosupresión, pero a su vez, su entorno social no es el más adecuado en términos de medidas básicas de salubridad. Como consecuencia de nuestros resultados en este aspecto, es recomendable para el grupo de trasplante renal, introducir una nueva política de desparasitación en todo candidato en lista de trasplante, así mismo como reforzar las medidas tendientes a disminuir la exposición de agentes parasitarios en alimentos.

En el segundo escenario, los síndromes clínicos donde mas se encontraron agentes parasitarios fueron infecciones gastrointestinales. Si bien las causas de diarrea en el huésped post trasplante renal son variables, e incluyen causas infecciosas y no infecciosas; en nuestro medio, la búsqueda activa de agentes parasitarios debe ser incluida dentro del plan diagnostico de primera línea, de acuerdo a los resultados encontrados en el presente estudio.

Se hace necesario que futuros profesionales realicen seguimientos prospectivos que estén actualizando la información epidemiológica infecciosa de la población de receptores de trasplante renal en Neiva.

BIBLIOGRAFIA

1. BARGMAN, Joanne y SKORECKI Karl. Nefropatía Cronica. Harrison Principios de Medicina Interna. 17 ed. Editorial Mc Graw Hill, 2009. p. 1761-1763.
2. Ibíd., p. 1776
3. VINCENTI, F, et al. Improved outcome following renal transplantation with reduction in the immunosuppression therapy for reyection episodes. Am J Med.1980.
4. LAI, K, et al. Clinical analysis of 206 cases of kidney transplantation. J Formos Med Assoc. 1992. p. 405-412.
5. PETERSON, Phillip y ANDERSEN Robert. Infection in renal transplant recipients. Current approaches to diagnosis, therapy and prevention. Am J Med .1986. p. 2-10.
6. PATEL, Robin y PAYA, Carlos. Infections in solid-organ transplant recipients. Clin Microbiol Rev 1997. p. 86-124.
7. FISHMAN, Jay y RUBIN, Robert. Infection in organ-transplant recipients. N Engl J Med. 1998. p. 1741-1751.
8. MAJESKI, JA, et al. Transplantation of micro bially contaminated cadaver kidneys. Arch Surg. 1982. 117 (2): p. 221-224
9. GARCÍA-PRADO, MA, et al. Complicaciones infecciosas en 159 receptores de trasplante renal consecutivos. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2009. 27(1). p. 22–27.
10. DIAZ, Gerardo, et al. Infecciones en el trasplante renal. Revista cubana med 2002;41(3): 162-6.

11. POURMAND G, et al. Infectious complications after kidney transplantation: a single-center experience. *Transpl Infect Dis* 2007; 9: 302-309.
12. GORROCHATEGUI P, BELLOSO R y DIAZ JL. Infecciones cutáneas oportunistas en pacientes con trasplante renal. Servicio de Dermatología. Hospital de Cruces. Barakaldo.
13. PATEL, Robin y PAYA, Carlos. Op. cit., p.20.
14. FISCHER S. Infections Complicating Solid Organ Transplantation. Brown Medical School, Division of Transplant Infectious Diseases, Rhode Island Hospital
15. INSTITUTO NACIONAL DE SALUD. Informe Red de Donación y Trasplantes 2009. Bogotá D.C, Marzo de 2010
16. SIMON DM y LEVIN S. Infectious complications of solid organ transplantations. *Infect Dis Clin North Am.* 2001;15:521–49.
17. SPLENDIANI, G, et al. Infectious complications in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2005; 37: 2497-2499
18. SNYDMAN, DR. Infection in solid organ transplantation. *TransplInfectDis* 1999; 1: 21-30.
19. MARTINEZ-MARCOS, F, et al. Prospective study of renal transplant infections in 50 consecutives patients. *EurClinMicrobiolInfectDis.* 994;13:1023–8
20. VALERA B, et al. Epidemiology of urinary infections in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2006;38:2414–5.
21. CHARFEDDINE K, et al. Infectious complications in kidney transplant recipients: a single-center experience. *Transplant Proc.* 2005;37:2823–5

22. RUBIN, RH. Infection in the organ transplant recipient. Clinical approach to infection in the compromised host. 3 ed. Plenum Medical Book Co, New York. p. 629–705.
23. SIAI G y PAYA CV. Infectious complications following renal transplantation. Surg Clin NorthAm.1998;78:95–112
24. SCHMIDT A y OBERBAUER R. Bacterial and fungal infections after kidney transplantation. Curr Opin Urol 1999; 9: 45^49.
25. RUBIN RH, et al. Infection in the renal transplant recipient. Am J Med 1981; 70: 405^411.
26. KUMAR MS, et al. Infectious complications in the first 100 days after renal transplantation. Transplant Proc 1995;27: 2705^2706.
27. TOMIKAWA S, et al. Major infectious complications as a risk factor in kidney transplantation. Transplant Proc 30:3127, 1998.
28. FISCHER S. Op. cit., p.23.
29. SIMON DM y LEVIN S. Ob. cit., p.23.
30. ANGULO FJ, et al. Caring for pets of immunocompromised persons. JAVMA 1994;205(12):1711-8.
31. BARGMAN, Joanne y SKORECKI Karl. Op. cit., p.19.
32. BORRERO, J y ROSO, AC. NEFROLOGIA;III edic;1993. 12. 345-346
33. RAHMAN, M y SMITH M. Chronic Renal Insufficiency A Diagnostic and Therapeutic Approach. Arch intern med/vol 158, sep 14, 1998 1743

34. DELMONICO FL y SNYDMAN DR. Organ donor screening for infectious diseases: review of practice and implications for transplantation. *Transplantation* 1998; 65:603–10.
35. SCHAFFNER, Andraeas. Pretrasplant evaluation for infections. *Clinical Infectious Diseases* 2001; 33(Suppl 1):S9–14
Transplantation 1998; 65:603–10
36. FREEMAN, RB, et al. Outcome of transplantation of organs procured from bacteremic donors. *Transplantation* 1999; 68: 1107–11.
37. LAMMERMEIER, DE, et al. Use of potentially infected donor hearts for cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg* 1990; 50:222–5.
38. LITTLE, DM, et al. Donor sepsis is not a contraindication to cadaveric organ donation. *QJM* 1997; 90:641–2.
39. LOPEZ, A, et al. Successful transplantation of organs retrieved from donors with bacterial meningitis. *Transplantation* 1997; 64:365–8.
40. MOSSAD, SB, et al. Significance of positive cultures from donor left atrium and postpreservation fluid in heart transplantation. *Transplantation* 1997; 64:1209–10.
41. SIMONDS, R. HIV transmission by organ and tissue transplantation. *AIDS* 1993;7(Suppl 2):S35-8
42. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Guidelines for preventing transmission of human immunodeficiency virus through transplantation of human tissue and organs. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1994; 43:1–17.
43. TJABBES, H. Donor screening: an overview of current regulation and practices in Europe. *Transplant Proc* 1996;28:2950–2.

44. ALTER, HJ, et al. Prevalence of human immunodeficiency virus type 1 p24 antigen in US blood donors: an assessment of the efficacy of testing in donor screening. The HIV-Antigen Study Group. *N Engl J Med* 1990; 323:1312–7.
45. HO, M. Advances in understanding cytomegalovirus infection after transplantation. *Transplant Proc* 1994; 26:7–11.
46. DUMMER, JS, et al. Early infections in kidney, heart, and liver transplant recipients on cyclosporine. *Transplantation* 1983; 36:259–67.
47. CHOU, SW. Cytomegalovirus infection and reinfection transmitted by heart transplantation. *J Infect Dis* 1987; 155:1054–6.
48. CHOU, SW. Acquisition of donor strains of cytomegalovirus by renaltransplant recipients. *N Engl J Med* 1986;314:1418-23.
49. DELMONICO FL y SNYDMAN DR. Op. cit., p.30.
50. SCHAFFNER, Andreas. Op. cit., p.31.
51. LUTWICK, LI, et al. The transmission of hepatitis B by renal transplantation. *Clin Nephrol* 1983; 19:317–9.
52. DAVIS, CL; GRETCH, DR y CARITHERS RL Jr. Hepatitis B and transplantation. *Infect Dis Clin North Am* 1995; 9:925–41.
53. CHAN, PC, et al. The impact of donor and recipient hepatitis B surface antigen status on liver disease and survival in renal transplant recipients. *Transplantation* 1992; 53:128–31.
54. MARUSAWA, H, et al. Latent hepatitis B virus infection in healthy individuals with antibodies to hepatitis B core antigen. *Hepatology* 2000; 31:488–95.
55. DELMONICO FL y SNYDMAN DR. Op. cit., p.30.

56. MADAYAG, RM, et al. Use of renal allografts from donors positive for hepatitis B core antibody confers minimal risk for subsequent development of clinical hepatitis B virus disease. *Transplantation* 1997; 64:1781–6.
57. CIROCCO, R, et al. The presence of hepatitis B core antibody does not preclude kidney donation: lack of viral DNA in the serum and biopsies of core antibody–positive donors and clinical follow-up. *Transplantation* 1997; 63:1702–3.
58. BOUTHOT, BA, et al. Long-term follow-up of hepatitis C virus infection among organ transplant recipients: implications for policies on organ procurement. *Transplantation* 1997; 63: 849–53.
59. PEREIRA, BJ, et al. Prevalence of hepatitis C virus RNA in organ donors positive for hepatitis C antibody and in the recipients of their organs. *N Engl J Med* 1992; 327:910–5.
60. PEREIRA, BJ, et al. Screening and confirmatory testing of cadaver organ donors for hepatitis C virus infection: a US National Collaborative Study. *Kidney Int* 1994; 46:886–92.
61. PFAU, PR, et al. Hepatitis C transmission and infection by orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19:350–4.
62. WREGHITT, TG, et al. Transmission of hepatitis C virus by organ transplantation in the United Kingdom. *J Hepatol* 1994; 20: 768–72.
63. KIYOSAWA, K, et al. Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology* 1990; 12:671–5.
64. PREIKSAITIS, JK, et al. Serologic responses to hepatitis C virus in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 1997; 64:1775–80.
65. LUFT, BJ, et al. Primary and reactivated *Toxoplasma* infection in patients with cardiac transplants: clinical spectrum and problems in diagnosis in a defined population. *Ann Intern Med* 1983; 99:27–31.

66. WREGHITT, TG, et al. Toxoplasmosis in heart and heart and lung transplant recipients. *J Clin Pathol* 1989; 42:194–9.
67. MASON, JC, et al. Toxoplasmosis in two renal transplant recipients from a single donor. *Transplantation* 1987; 44:588–91.
68. RENOULT, E, et al. Toxoplasmosis in kidney transplant recipients: report of six cases and review. *Clin Infect Dis* 1997; 24:625–34.
69. MAYES, JT, et al. Transmission of *Toxoplasma gondii* infection by liver transplantation. *Clin Infect Dis* 1995; 21:511–5.
70. ORR, KE, et al. Outcome of *Toxoplasma gondii* mismatches in heart transplant recipients over a period of 8 years. *J Infect* 1994; 29:249–53.
71. KEOGH, A, et al. Mini-dose trimethoprim with sulphamethoxazole prevents pneumocystis and toxoplasmosis infections after heart transplantation. *Transplant Proc* 1992; 24:2263.
72. CLAQUIN, J, et al. Human T lymphotropic virus 1-2 positive antibodies in potential organ donors in France. *Transplant Proc* 1996; 28:189–90.
73. GOUT, O, et al. Rapid development of myelopathy after HTLV-I infection acquired by transfusion during cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1990; 322:383–8.
74. JENKS, PJ, et al. Development of human T-cell lymphotropic virus type I-associated adult T-cell leukemia/lymphoma during immunosuppressive treatment following renal transplantation. *Clin Infect Dis* 1995; 21:992–3.
75. SCHAFFNER, Andraeas. *Op. cit.*, p.31.
76. MEYER, U, et al. Heart transplants: assessment of dental procedures. *Clin Oral Invest* 1999; 3:79–83

77. SCIENTIFIC REGISTRY OF TRANSPLANT RECIPIENTS WEB SITE, www.ustransplant.org.

78. RAMOS, E; AOUN, S y HARMON WE. Expanding the donor pool: Effect on graft outcome. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2590-2599.

79. BRENNER, BM, ed. Brenner and Rector's The Kidney 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000:2542-2590.

80. MCGEOWN, MG, ed. Clinical Management of Renal Transplantation. Dordrecht: Kluwer; 1992.

81. FREEMAN, L y AWAD, H. Evaluation and Management of Solid Organ Transplant Patients in the Emergency Department. *Emergency Medicine Reports*. Vol. 25, no. 2

82. TOWNSEND CM, ed. Sabiston Textbook of Surgery. 16 ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001. p. 429-466.

83. PONTICELLI, C. Renal transplantation strengths and shortcomings. *J Nephrol* 2001;14(suppl 14):S16

84. RUBIN, RH. Infectious disease complications of renal transplantation. *Kidney Int* 1993;44:221-236.

85. TINTINALLI, JE; KELEN, GD y STAPCZYNSKI, JS, ed. *Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*. 5 ed. McGraw Hill; 2000:422-427, 644-660.

86. HUSAIN, S y NINA, S. The Impact of Novel immunosuppressive Agents on Infections in Organ Transplant Recipients and the Interactions of These Agents with antimicrobials. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 35:53-61

87. ALLISON, AC y EUGUI EM. Purine metabolism and immunosuppressive effects of mycophenolate mofetil (MMF). *Clin Transplant* 1996; 10: 77-84.

88. HEEMANN, U, et al. Mycophenolate mofetil inhibits lymphocyte binding and the upregulation of adhesion molecules in acute rejection of rat kidney allografts. *Transplant Immunol* 1996; 4:64–7
89. BERNABEU-WITTEL, M, E et al. Infections in Renal Transplant Recipients Receiving Mycophenolate Versus azathioprine-Based Immunosuppression. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21:173–180
90. FISCHER, Staci. Infections Complicating Solid Organ Transplantation. *Surg Clin N Am* 86 (2006) 1127–1145
91. WYNER, LM. The evaluation and management of urinary tract infections in recipients of solid-organ transplants. *Semin. Urol.* 1994. 12:134–139
92. SOUZA , RM, y OLSBURGH, J. Urinary tract infection in the renal transplant patient. *Nature clinical practice nephrology.* Mayo, 2008. vol. 4, no. 5, p. 252-264
93. SENGER, SS, et al. Urinary tract infections in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2007: 39: 1016–1017
94. ABBOTT, KC, et al. Late urinary tract infection after renal transplantation in the United States. *Am J Kidney Dis* 2004:44: 353–362
95. CHUANG, P; PARIKH CR y LANGONE A. Urinary tract infections after renal transplantation: a retrospective review at two US transplant centers. *Clin Transplant* 2005: 19: 230–235.
96. SCHROTER, G, y WEIL, R. *Listeria monocytogenes* infection after renal transplantation. *Arch. Intern. Med.* 1977:137:1395–1399.
97. ARNOOTS, P, et al. *Legionella pneumophila* peritonitis in a kidney transplant patient. *Scand. J. Infect. Dis* 1991. 23:119–122.
98. WYNER, LM. Op. cit., p.43.

99. DHAR, JM, et al. Non-typhoid Salmonella in renal transplant recipients: a report of twenty cases and review of the literature. *Q. J. Med.* 1991;78:235–250
100. HUANG, J, et al. Salmonella infection in renal transplant recipients. *Transplant. Proc.*1994; 26:2147
101. KOTTON, C. y FISHMAN JA. Viral infection in the renal transplant recipient. *Viruses in Transplantation J Am Soc Nephrol* 2005, 16: 1758–1774.
102. TONG, CY, et al. Association of human herpesvirus 7 with cytomegalovirus disease in renal transplant recipients. *Transplantation* 2000, 70: 213–216.
103. KIDD, IM, et al. Prospective study of human betaherpesviruses after renal transplantation: Association of human herpesvirus 7 and cytomegalovirus co-infection with cytomegalovirus disease and increased rejection. *Transplantation* 2000, 69: 2400–2404.
104. CHAPENKO, S, et al. Co-infection of two beta-herpesviruses (CMV and HHV-7) as an increased risk factor for 'CMV disease' in patients undergoing renal transplantation. *Clin Transplant* 2000,14: 486–492.
105. LJUNGMAN, P. Beta-herpesvirus challenges in the transplant recipient. *J Infect Dis* 2002, 186[Suppl 1]: S99–S109.
106. BOECKH, M. y NICHOLS, WG. Immunosuppressive effects of beta-herpesviruses. *Herpes* 2003, 10: 12–16.
107. REINKE, P, et al. Mechanisms of human cytomegalovirus (HCMV) (re)activation and its impact on organ transplant patients. *Transpl Infect Dis* 1999, 1: 157–164.
108. KOTTON, C. y FISHMAN JA. *Op. cit.*, p.46.

109. LOWANCE, D, et al. Valacyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. International Valacyclovir Cytomegalovirus Prophylaxis Transplantation Study Group. *N Engl J Med* 1999, 340: 1462–1470
110. WAGNER, JA, et al. Prophylactic ganciclovir treatment reduces fungal as well as cytomegalovirus infections after heart transplantation. *Transplantation* 1995, 60: 1473–1477.
111. GOURISHANKAR, S, et al. Herpes zoster infection following solid organ transplantation: Incidence, risk factors and outcomes in the current immunosuppressive era. *Am J Transplant* 2004, 4: 108–115.
112. ROTHWELL, et al. Disseminated varicella infection in pediatric renal transplant recipients treated with mycophenolate mofetil. *Transplantation* 1999, 68: 158–161.
113. FEHR, T, et al. Disseminated varicella infection in adult renal allograft recipients: Four cases and a review of the literature. *Transplantation* 2002, 73:608–611.
114. LYNFIELD, R; HERRIN, J. y RUBIN R. Varicella in pediatric renal transplant recipients. *Pediatrics* 1992, 90: 216–220.
115. BROYER, M, et al. Varicella and zoster in children after kidney transplantation: Long-term results of vaccination. *Pediatrics* 1997, 99: 35–39.
116. DUCHINI, A, et al. Vaccinations for adult solid-organ transplant recipients: current recommendations and protocols. *Clin Microbiol Rev* 2003, 16: 357–364.
117. RECOMMENDED ADULT IMMUNIZATION SCHEDULE IN UNITED STATES, 2003–2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003, 52: 965–969.
118. ZAYAS, E, et al. Varicella zoster in a transplant program: Experience with 15 cases and 70 contacts. *Transplant Proc* 28: 3296–3297, 1996

119. WALKER, R, et al. Pretransplantation assessment of the risk of lymphoproliferative disorder. *Clin Infect Dis* 1995, 20:1346–1353.
120. WALKER R, et al. Pretransplantation seronegative Epstein-Barr virus status is the primary risk factor for posttransplantation lymphoproliferative disorder in adult heart, lung, and other solid organ transplantations. *J Heart Lung Transplant* 1995, 14: 214–221.
121. AMBINDER, R. Posttransplant lymphoproliferative disease: 1770 *Journal of the American Society of Nephrology J Am Soc Nephrol* 2005, 16: 1758–1774.
122. HAQUE, T, et al. Treatment of Epstein-Barr-virus-positive post-transplantation lymphoproliferative disease with partly HLA matched allogeneic cytotoxic T cells. *Lancet* 2002, 360: 436–442.
123. DAVIS, C. Interferon and cytotoxic chemotherapy for the treatment of post-transplant lymphoproliferative disorder. *Transpl Infect Dis* 2001, 3: 108–118.
124. DURANDY, A. Anti-B cell and anti-cytokine therapy for the treatment of post-transplant lymphoproliferative disorder: Past, present, and future. *Transpl Infect Dis* 2001, 3: 104–107.
125. CLARK, DA, et al. Human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7: emerging pathogens in transplant patients. *Int J Hematol* 2002, 76[Suppl 2]:246 –252.
126. CLARK, DA y GRIFFITHS PD. Human herpesvirus 6: Relevance of infection in the immunocompromised host. *Br J Haematol* 2003, 120: 384–395.
127. RAZONABLE, R. y PAYA C. The impact of human herpesvirus-6 and -7 infection on the outcome of liver transplantation. *Liver Transpl* 2002, 8: 651–658.
128. ROSSI, C, et al. Fatal primary infection due to human herpesvirus 6 variant A in a renal transplant recipient. *Transplantation* 71: 288–292, 2001

129. BENITO, N. Infection with human herpesvirus 6 after kidney-pancreas transplant. *Am J Transplant* 2004, 4: 1197–1199.
130. NASH, PJ, et al. Encephalitis owing to human herpesvirus-6 after cardiac transplant. *Am J Transplant* 2004, 4: 1200–1203.
131. PATERSON, DL, et al. Encephalopathy associated with human herpesvirus 6 in a liver transplant recipient. *Liver Transpl Surg* 1999, 5: 454–455.
132. ZERR, DM, et al. Effect of antivirals on human herpesvirus 6 replication in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002, 34: 309–317.
133. SINGH, N. y CARRIGAN, D. Human herpesvirus-6 in transplantation: An emerging pathogen. *Ann Intern Med* 1996, 124: 1065–1071.
134. PENN, I. Kaposi's sarcoma in transplant recipients. *Transplantation* 1997, 64: 669–673.
135. MORALES, JM. Renal transplantation in patients positive for hepatitis B or C (pro). *Transplant Proc* 1998, 30: 2064–2069.
136. POL, S. Hepatitis and solid organ transplantation. *Transplant Proc* 2000, 32: 454–457.
137. DUHART, BT, et al. Retrospective evaluation of the risk of hepatitis B virus reactivation after transplantation. *Transpl Infect Dis* 2003, 5: 126–131.
138. TILLMANN, H; WEDEMEYER, H. y MANN S. Treatment of hepatitis B in special patient groups: hemodialysis, heart and renal transplant, fulminant hepatitis, hepatitis B virus reactivation. *J Hepatol* 2003, 39[Suppl 1]: S206–S211.
139. GANE, E. y PILMORE, H. Management of chronic viral hepatitis before and after renal transplantation. *Transplantation* 2002, 74: 427–437.

140. CHAN, TM, et al. Prospective study on Lamivudine-resistant hepatitis B in renal allograft recipients. *Am J Transplant* 2004, 4: 1103–1109.
141. RIVKIN, A. Adefovir dipivoxil in the treatment of chronic hepatitis B. *Ann Pharmacother* 2004, 38: 625–633.
142. WAI, CT, et al. Adefovir dipivoxil as the rescue therapy for lamivudineresistant hepatitis B post liver transplant. *Transplant Proc* 2004, 36: 2313–2314.
143. BATTY, DS, et al. Hepatitis C virus seropositivity at the time of renal transplantation in the United States: Associated factors and patient survival. *Am J Transplant* 2001, 1: 179–184.
144. PREIKSAITIS, JK, et al. Serologic responses to hepatitis C virus in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 1997, 64: 1775–1780.
145. CASTILLO, I, et al. Occult hepatitis C virus infection in patients in whom the etiology of persistently abnormal results of liver-function tests is unknown. *J Infect Dis* 2004, 189: 7–14.
146. SHU, KH, et al. Ultralow-dose alpha-interferon plus ribavirin for the treatment of active hepatitis C in renal transplant recipients. *Transplantation* 2004, 77: 1894–1896.
147. FONTAINE, H, et al. Histopathologic efficacy of ribavirin monotherapy in kidney allograft recipients with chronic hepatitis C. *Transplantation* 2004, 78: 853–857.
148. MYLONAKIS, E, et al. BK virus in solid organ transplant recipients: An emerging syndrome. *Transplantation* 2001, 72: 1587–1592.
149. BOUBENIDER, S, et al. Post-transplantation polyomavirus infections. *J Nephrol* 1999, 12: 24–29.

150. HIRSCH, H, et al. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renaltransplant recipients. *N Engl J Med* 2002, 347: 488–496.
151. FISHMAN, JA. BK virus nephropathy-polyomavirus adding insult to injury. *N Engl J Med* 2002, 347: 527–530.
152. DRACHENBERG, RC, et al. Morphological spectrum of polyoma virus disease in renal allografts: Diagnostic accuracy of urine cytology. *Am J Transplant* 2001, 1: 373–381.
153. RAMOS, E, et al. Clinical course of polyoma virus nephropathy in 67 renal transplant patients. *J Am Soc Nephrol* 2002, 13: 2145–2151.
154. HARIRIAN, A, et al. Polyomavirus reactivation in native kidneys of pancreas alone allograft recipients. *Transplantation* 2003, 75: 1186–1190.
155. RUBIN, R. y YOUNG L. *Clinical Approach to Infection in the Compromised Host*, New York, Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2002, p. 719.
156. BARSOUM, NR, et al. Treatment of parvovirus B-19 (PV B-19) infection allows for successful kidney transplantation without disease recurrence. *Am J Transplant* 2002, 2: 425–428.
157. CAVALLO, R, et al. B19 virus infection in renal transplant recipients. *J Clin Virol* 2003, 26: p. 361–368.
158. PENN, I. Cancers of the anogenital region in renal transplant recipients. Analysis of 65 cases. *Cancer* 1986, 58: 611–616.
159. PENN, I. Cancer is a complication of severe immunosuppression. *Surg Gynecol Obstet* 1986, 162: 603–610.
160. PORRECO, R, et al. Gynecologic malignancies in immunosuppressed organ homograaft recipients. *Obstet Gynecol* 1975, 45: 359–364.

161. GONZALEZ-PEREZ, MP, et al. Human T-cell leukemia virus type I infection in various recipients of transplants from the same donor. *Transplantation* 2003, 75: 1006–1011.
162. IMIRIZALDU, JJ, et al. Post-transplantation HTLV-1 myelopathy in three recipients from a single donor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003, 74: 1080–1084.
163. TORO, C, et al. Rapid development of subacute myelopathy in three organ transplant recipients after transmission of human T-cell lymphotropic virus type I from a single donor. *Transplantation* 2003, 75: 102–104.
164. DESALVO, D, et al. West Nile virus encephalitis in organ transplant recipients: Another high-risk group for meningoencephalitis and death. *Transplantation* 2004, 77: 466–469.
165. HARDINGER, KL, et al. West Nile virus-associated meningoencephalitis in two chronically immunosuppressed renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2003, 3: 1312–1315.
166. RAVINDRA, KV, et al. West Nile virus-associated encephalitis in recipients of renal and pancreas transplants: Case series and literature review. *Clin Infect Dis* 2004, 38: 1257–1260.
167. SINGH, N. Antifungal Prophylaxis for Solid Organ Transplant Recipients: Seeking Clarity Amidst Controversy. *Clinical Infectious Diseases* 2000;31:545–53.
168. GABARDI, S, et al. Invasive fungal infections and antifungal therapies in solid organ transplant recipients. *European Society for Organ Transplantation* 20 (2007) 993–1015
169. PATEL, Robin y PAYA, Carlos. Op. cit., p.20.
170. SINGH N. Antifungal Prophylaxis in Solid-Organ Transplant Recipients: Considerations for Clinical Trial Design. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 39:S200–6

171. SAFDAR, N, et al. Predictors and Outcomes of Candiduria in Renal Transplant Recipients. *Clinical Infectious Diseases* 2005; 40:1413–21
172. PATEL, Robin y PAYA, Carlos. Op. cit., p.20.
173. SAFDAR, N, et al. Op. cit., p.58.
174. PAYA, CV. Prevention of fungal infection in Transplantation. *Transplant Infectious Disease* 2002; 4 (Suppl. 3): 46–51
175. SINHG N y PATERSON D. Aspergillus Infections in Transplant Recipients. *Clinical microbiology reviews*. jan. 2005. vol. 18, no. 1, p. 44–69.
176. PATEL, Robin y PAYA, Carlos. Op. cit., p.20.
177. GABARDI, S, et al. Ob. cit., p.57.
178. PAYA, CV. Op. cit., p.61.
179. WALKER, M; KUBLIN, J y ZUNT, J. Parasitic Central Nervous System Infections in Immunocompromised Hosts: Malaria, Microsporidiosis, Leishmaniasis, and African Trypanosomiasis; immunocompromised hosts, enero de 2006
180. PATEL, Robin y PAYA, Carlos. Op. cit., p.20.
181. IRIARTE, A, et al. Chagas disease in patients with kidney transplants: 7 years of experience, 1989-1996. Septiembre de 1999; 29.
182. MUÑOZ, Patricia; RODRIGUEZ, Claudia y BOUZA Emilio. Mycobacterium tuberculosis Infection in Recipients of Solid Organ Transplants. Immunocompromised hosts. *CID* 2005;40; 581-585

183. SINGH, N, y PATERSON DL. Mycobacterium tuberculosis infection in solidorgan transplant recipients: impact and implications for management. Clin Infect Dis 1998; 27:1266–77
184. BENITO, N, et al. Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection in liver transplant recipients in an endemic area. Transplantation 2002; 74:1381–6.
185. EXPERT GROUP ON RENAL TRANSPLANTATION. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. Nephrol Dial Transplant 2002; 17(Suppl):39–43.
186. AGUADO JM, et al. Clinical presentation and outcome of tuberculosis in kidney, liver, and heart transplant recipients in Spain. Spanish Transplantation Infection Study Group, GESITRA. Transplantation 1997; 63:1278–86.
187. THARAYIL, J, et al. Epidemiology of systemic mycoses among renal-transplant recipients in India. Transplantation 2003; 75:1544–51.
188. JOHN, G, et al. Risk factors for post-transplant tuberculosis. Kidney Int 2001; 60: 1148–53.
189. LATTES, R, et al. Tuberculosis in renal transplant recipients. Transpl Infect Dis 1999; 1:98–104.
190. HORSBURGH, CR; FELDMAN S y RIDZON R. Practice guidelines for the treatment of tuberculosis. Clin Infect Dis 2000; 31:633–9.
191. SPLENDIANI G, et al. Op. cit., p.23.
192. GRIMALDI A, et al. Infectious complications in the renal transplant recipient. Transplant Proc 2005; 37:2502-2503.
193. POURMAND G, et al. Op. cit., p.22.

194. GARCIA-PRADO MA, et al. Op. cit., p.21.
195. MARTINES-MARCOS F, et al. Op. cit., p.23.
196. PATEL, Robin y PAYA, Carlos. Op. cit., p.20.
197. CHUANG P, PARIKH CR y LANGONE A. Op. cit., p.44.
198. KEE T, LU Y y VATHSALA A. Spectrum of severe infections in an Asian renal transplant population. Transplant Proc 2004; 36: 2001-2003
199. PAYA, CV. Op. cit., p.61.

ANEXOS

Anexo A. Factores relacionados al tamizaje de donantes en transplante renal.

Agente	Prevalenci a Donante	Tamizaje Eficiente	Porcentaje de trasmisión	Daño Potencial	Opciones Preventivas/Terapéuticas
CMV	0.5 %	Si	+80% en Receptores -	Bajo a Alto	Las dos
HIV	Bajo (-1%)	Si	+90%	Alto	Limitado
HTLV-I	0-15 %	50% Falsos Positivos	No evidencia. Muy probable	Alto	Experimental
Toxoplasma	10-75%	Si	Corazón +/- 50% en receptores -	Bajo a Alto	Las dos
EBV	+90%	Si	+80% en receptores -	Ninguno a Alto	Experimental
VHB	Bajo (-1%)	Si	Alto	Bajo a Alto	Limitado
VHC	1-7%	Si, Falsos Positivos	50-100%	Ninguno a Alto	Limitado
Sífilis	Bajo (-1%)	Si	No evidencia. Probable	Poca información a Bajo	Las dos
TBC	Bajo (-1%)	No	Evidenciado	Bajo a Alto	Las dos
Priones	Muy bajo	No	No información	Alto	Ninguno

Fuente : Tomado de Schaffner A. Pretrasplant evaluation for infections. Clinical Infectious Diseases 2001; 33(Suppl 1):S9–14 Transplantation 1998; 65:603–10

Anexo B. Factores relacionados al tamizaje de donantes en trasplante renal.

Agente	Prevalencia Receptor	Tamizaje eficiente	Receptor +/- afecta susceptibilidad	Reactivación o afectación del pronóstico	Opciones Preventivas/Terapéuticas
CMV	0.5%	Si	Si	Bajo a Intermedio	Las dos
HIV	Bajo (-1%)	Si	No	Intermedio	Limitada
Toxoplasma	15-70%	Si	Si	Poca información a bajo	Las dos
VHB	Bajo (-1%)	Si	Si	Bajo a Alto	Las dos
VHC	Intermedio	Si	No evidencia	Intermedio	Limitada
EBV	+90%	Si	Si	Ninguno	Experimental
HTLV I	-1% al 15%	Falsos Positivos	No información	Poca información a bajo	Experimental
TBC	Bajo (-1%)	No	No información	Bajo a intermedio	Las dos

Fuente :Tomado de Schaffner A. Pretrasplant evaluation for infections. Clinical Infectious Diseases 2001; 33(Suppl 1):S9–14 Transplantation 1998; 65:603–10

Anexo C. Criterios para aceptar o rechazar trasplante en donantes cadavericos y receptores

Infección	Estado del donante	Estado del Receptor	Conducta recomendada	Aspectos especiales
HIV	+	-	Rechazar	
	Irrelevante	+	Experimental	Falta información D+/R+
CMV	+	+	Aceptar	Estrategia antiviral
		+	Aceptar	
Toxoplasma	+	-	Aceptar	Profilaxis luego de trasplante renal o hepático
VHB	AgHBs +	-	Rechazar	
	AgHBs +	+	Experimental	Aceptar trasplante para salvar la vida
	Anti-HB core + AgHBs -	-	Aceptar solo órganos extra hepáticos	Considerar trasplante hepático si amenaza la vida
VHC	+	-	Decisión depende de la urgencia y edad del paciente	Aceptar solo en casos urgentes y/o edad avanzada
	+	+	Aceptar	
HTLV I-II	+	-	? Aceptar solo para trasplantes urgentes	No evidencia de transmisión. Muy probable

Fuente :Tomado de Schaffner A. Pretrasplant evaluation for infections. Clinical Infectious Diseases 2001; 33(Suppl 1):S9–14 Transplantation 1998; 65:603–10