

Infecciones tempranas postrasplante renal

RESUMEN

Los pacientes con trasplante de riñón cursan con inmunosupresión después del proceso quirúrgico; esto los hace susceptibles de adquirir infecciones con facilidad y no manifestarlas tempranamente, por lo que los médicos deben de estar adiestrados para reconocer los signos y síntomas tempranos de las infecciones, además de establecer los esquemas de antibióticos propuestos para estos pacientes.

Palabras clave: postrasplante de riñón, inmunodepresión, anitibióticos.

Luis F Cortázar-Benítez¹
María Alejandra González-Patiño¹
Adriana Barbosa-Zamora¹
María José Párdinas-Llargo¹
Federico L Rodríguez-Weber²
Enrique J Díaz-Greene³

¹ Residente de Medicina Interna.

² Profesor adjunto de Medicina Interna.

³ Profesor titular de Medicina Interna.

Hospital Ángeles del Pedregal, Facultad de Medicina de la Universidad La Salle, México DF

Early infections in renal post-transplantation

ABSTRACT

The transplanted patients post of kidney attend with immunosuppression which does susceptible to acquire infections with facility and not to show them early reason why the doctors they must be trained in recognizing the early manifestations of the infections as well as in using the antibiotic schemes proposed for the use in these patients.

Key words: kidney transplantation, immunosuppression, antibiotics.

Recibido: 20 de enero 2015

Aceptado: 5 de mayo 2015

Este artículo debe citarse como

Cortazar-Benítez LF, González-Patiño MA, Barbosa-Zamora A, Párdinas-Llargo MJ, Rodríguez-Weber FL, Díaz-Greene EJ. Infecciones tempranas postrasplante renal. Med Int Méx 2015;31:550-56.

ANTECEDENTES

En 1954 se realizó el primer trasplante renal en el mundo de forma exitosa.¹ Aunque en este primer reporte se realizó un trasplante entre gemelos idénticos, las primeras experiencias relatan la necesidad de pruebas no moleculares de histocompatibilidad, al efectuar primeramente un trasplante de piel y evaluar la tolerancia al injerto.² Con esas primeras experiencias fue evidente el requerimiento de un estado de inmunomodulación para mejorar la aceptación del injerto y las posibilidades de supervivencia del paciente. Fue así que comenzó la prescripción de fármacos inmunosupresores, que reflejaron su eficacia en la supervivencia y periodos libres de enfermedad. Como resultado, también del incremento en la potencia y mejor dosificación de los fármacos, además del aumento en la supervivencia de los pacientes trasplantados, se observó un incremento en la incidencia de infecciones, la mayor parte por microorganismos oportunistas.^{3,4}

De forma general, en un paciente postrasplantado, en estado de inmunosupresión, se espera que toda respuesta inflamatoria relacionada con un agente patógeno sea deficiente, lo que resulta en síntomas vagos e inespecíficos, sin manifestaciones clínicas, incluso bioquímicas o de gabinete esperadas. Esas infecciones pueden identificarse a medida que evoluciona la enfermedad en los pacientes postrasplantados.⁵

El espectro de agentes patógenos que pueden afectar a un paciente postrasplantado incluyen gérmenes habituales de la comunidad, bacterias o virus, incluso agentes oportunistas no comunes como: *Pneumocystis jirovecii*, *Nocardia asteroides*, *Aspergillus spp*, *Cryptococcus neoformans*, citomegalovirus (CMV), varicela zoster virus (VZV), influenza, *Rhodococcus equi* y *Legionella spp*.⁶

La prescripción de ciertos esquemas de inmunosupresión, en respuesta a cambios clínicos en el estado postrasplante, pueden modificar el riesgo de adquirir una infección.

Es importante considerar los medicamentos más prescritos para la inmunosupresión (Cuadro 1) y conocer el tiempo de aparición de la infección. Un aspecto importante en todos los síndromes infecciosos es el tiempo en que evolucionan respecto del evento inicial,⁷ en este caso el trasplante.

Existe un consenso acerca de la utilidad de dividir los periodos relacionados con el riesgo de infección y los agentes patógenos más comunes en esos subgrupos, de esta manera se sugieren: infecciones tempranas postrasplante (primeros 30 días), periodo intermedio (entre 1 y 6 meses), y más de 6 meses.^{3,8} (Figura 1)

Cuadro 1. Inmunosupresores y perfiles de riesgo en infecciones

Fármaco	Complicaciones
Mofetilmicofenolato	Infecciones bacterianas tempranas con disminución de células B, posible papel en CMV tardío
Azatioprina	Neutropenia, posible papel en la infección por el virus del papiloma humano
Rapamicina (sirolimus)	Aumento de las infecciones en combinación con otros agentes
Glucocorticoides	Bacteria, neumonía por <i>Pneumocystis</i> , activación de hepatitis C y hepatitis B
Ciclosporina-tacrolimus	Aumento en la replicación viral, disminución de células B, infección gingival, patógenos intracelulares
Rituximab	Pérdida de células B, infecciones bacterianas y virales
Plasmaféresis	Bacterias encapsuladas
Globulinas antilinfocito	Anticuerpos que disminuyen células T – activación de virus latentes, fiebre, liberación de citosinas

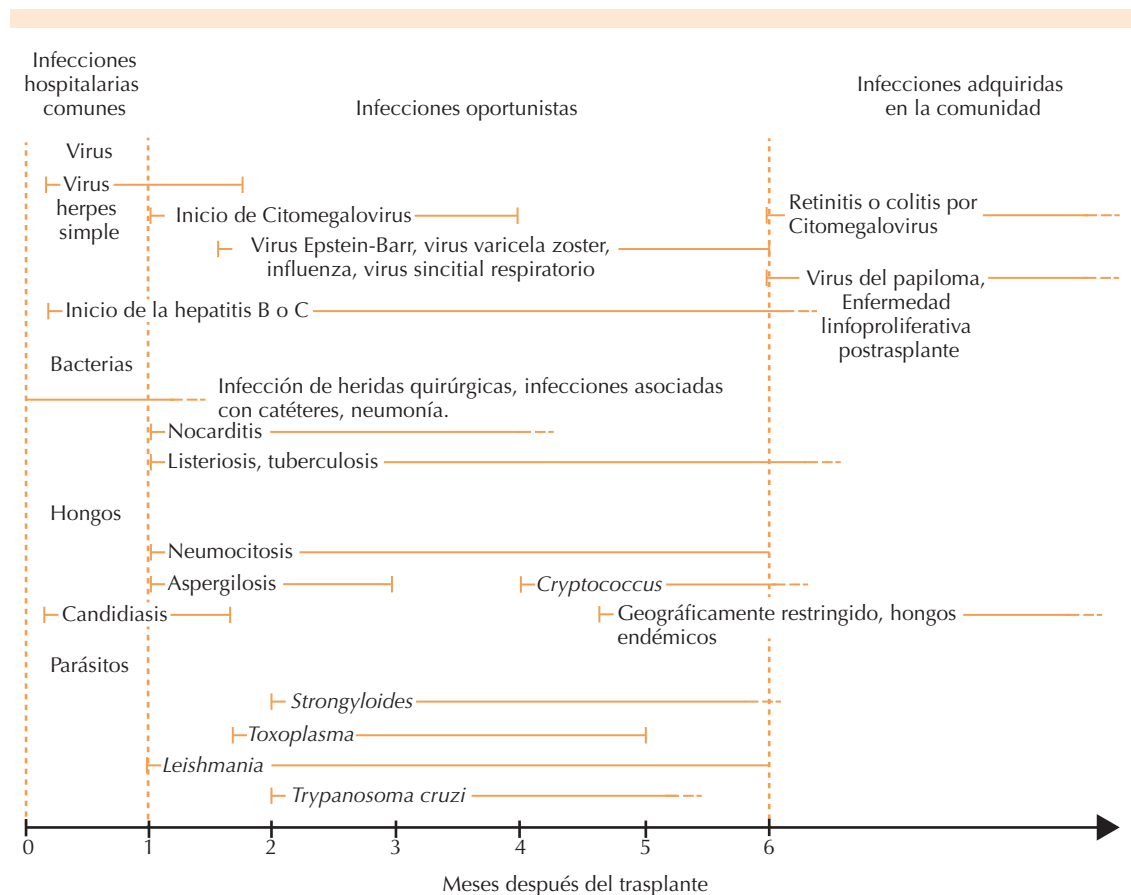


Figura 1. Tiempo estimado de infecciones postrasplante.

Infecciones tempranas (primer mes postrasplante)

Durante el primer mes, después de efectuar el trasplante renal, es común encontrar dos causas principales de infección: 1) infección derivada del donador hacia el receptor, y 2) complicaciones infecciosas relacionadas con la cirugía y hospitalización. Se considera entonces que los efectos inmunosupresores de los medicamentos aún no alcanzan la potencia necesaria para provocar inmunosupresión, aunque la mayoría de los pacientes en etapas terminales de enfermedad renal pueden catalogarse, incluso sin

trasplante, como inmunodeficientes.⁹ Un grupo adicional corresponde a pacientes que reciben antes del trasplante alguna terapia inmunomoduladora.

Infecciones relacionadas con el donador: se ha observado un incremento en la persistencia de agentes patógenos resistentes dentro de los tejidos trasplantados; dichas resistencias incluyen: estafilococo resistente a meticilina, especies de *Cándida* resistentes a fluconazol o enterococos resistentes a vancomicina. Las infecciones virales son más variadas y las parasitarias transmitidas por el tejido trasplantado suelen ser excepcionales¹⁰ (Cuadro 2).

Cuadro 2. Infecciones relacionadas con el tejido trasplantado**Virus**

Herpesvirus - CMV, EBV, HHV6, HSV, VZV
 HTLV I y II
 HIV
 Virus del Oeste del Nilo
 Rabia
 Virus linfocítico coriomeningitis (LCMV)

Bacteria

Tuberculosis
 Micobacteria no tuberculosa
 Meningococo
 Sífilis
 Bacteremia al momento de la donación

Hongos

Candida
 Aspergillus
 Micosis endémica (*Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides* spp, *Cryptococcus gattii*)
Cryptococcus neoformans

Parásitos

Toxoplasma gondii
Trypanosoma cruzi
 Malaria
 Babesia
Strongyloides stercoralis

Infecciones recurrentes: en estos casos es común encontrar infecciones latentes en el donador o receptor mucho antes de realizar el trasplante. Las causas más comunes incluyen infecciones virales, principalmente por hepatitis B y C, que según las guías actuales³ es poco frecuente observarlas debido al protocolo estricto de selección de donadores y receptores, y los tratamientos sugeridos. También se han descrito casos de reactivación de tuberculosis, enfermedad por estrongiloides o toxoplasmosis, incluso en el primer mes postrasplante.¹¹

Infecciones relacionadas con la cirugía: la cirugía de trasplante renal comprende las mismas complicaciones inmediatas identificadas en otras intervenciones quirúrgicas: neumonitis por aspiración de anestesia, infección de la herida quirúrgica, infecciones de vías urinarias, infección asociada con necrosis del tejido trasplantado, colecciones de fluidos (hematomas, linfocelos, urinomas), infección de drenajes

quirúrgicos, catéteres y sondas, y émbolos pulmonares.¹² En estos casos, los patógenos habituales son los saprófitos de la piel, como *Staphylococcus* o *Streptococcus*, pero en los pacientes con enfermedad renal terminal, la variedad de microorganismos se amplía considerablemente, y se incluyen los que pudieron adquirirse durante el internamiento inmediato. Como en cualquier paciente, recibir antibióticos predispone a una sobreinfección por *Clostridium difficile*, especialmente en el ambiente hospitalario.¹³

Los pacientes que requieren reexploración, biopsia del tejido renal trasplantado, incluso un retrasplante, tienen riesgo aún más elevado de infección, principalmente por hongos o bacterias multirresistentes.¹⁴

Factores asociados con respuesta deficiente:¹⁵

1. Alteraciones anatómicas relacionadas con la manifestación clínica de las infecciones. En estos casos, la sospecha clínica debe dirigirse a la necesidad de utilizar herramientas diagnósticas de gabinete.
2. En un paciente inmunomodulado, las seroconversiones (necesarias para varios ensayos de laboratorio de diagnóstico) pueden estar alteradas y retrasadas. Las técnicas diagnósticas basadas en titulación de anticuerpos pueden no ser del todo confiables. Los cultivos y las técnicas de identificación molecular (PCR o detección de antígenos por ELISA) son más efectivas.
3. La determinación de las concentraciones séricas de los fármacos inmunomoduladores debe realizarse con base en las guías publicadas,³ para obtener información más certera de la inmunosupresión del paciente.
4. La elección del régimen antimicrobiano se considera de mayor complejidad, de-

bido a factores como: tasa de filtración glomerular, interacciones medicamento-sas o identificación de microorganismos resistentes o atípicos.

La terapia antimicrobiana profiláctica ha reducido la incidencia de infecciones por *Pneumocystis jiroveci* y CMV, que solían ser los agentes más frecuentes. Durante el primer mes postrasplante los patógenos más identificados son: *Clostridium difficile*, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y *Aspergillus*. También puede observarse la reactivación de *Mycobacterium tuberculosis*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania* spp, *Strongyloides stercoralis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides* y *Paracoccidioides* spp. Después del primer mes de realizar el trasplante predominan las infecciones virales y 6 meses postrasplante aparecen infecciones de vías aéreas adquiridas en la comunidad.

Infección de vías urinarias

La infección de vías urinarias incluye signos y síntomas de cistitis o pielonefritis (signos sistémicos de inflamación), y se documenta el agente infeccioso causante. Cuando existe pielonefritis del injerto renal suele relacionarse con signos característicos de cistitis, además de síntomas de inflamación sistémica y urocultivos o hemocultivos positivos. Ocasionalmente puede diagnosticarse mediante biopsia del injerto.

Diversos estudios observacionales han encontrado elevada incidencia de infección de vías urinarias en receptores de trasplante renal; la complicación más frecuente es la pielonefritis¹⁶ que puede causar rechazo del injerto, sepsis y muerte. La prescripción profiláctica de trimetoprima-sulfametoxazol ha demostrado reducir la frecuencia de infecciones bacterianas;¹⁷ sin embargo, no hay estudios que señalen aumento en la supervivencia del injerto o mortalidad a

largo plazo. Se recomienda que todos los pacientes sometidos a trasplante renal reciban este antibiótico al menos durante 6 meses. Algunos estudios con ciprofloxacina demostraron eficacia en pacientes postrasplantados con infección de vías urinarias; sin embargo, padecieron infección por *Pneumocystis jirovecii*.¹⁸ En los pacientes alérgicos al trimetoprim-sulfatoxazol se recomienda nitrofurantoína. Cuando el receptor del trasplante renal acude a servicio médico con infección de vías urinarias documentada, es necesaria su hospitalización y tratamiento con antibioticoterapia por vía intravenosa, mínimo durante 14 días, debido a las complicaciones potenciales.

Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*

Se trata de una micosis oportunista que suele afectar las vías respiratorias inferiores;¹⁹ aparece entre 6 y 8 semanas después de iniciar la terapia inmunosupresora. El diagnóstico se establece al comprobar la coexistencia del hongo en el tejido pulmonar mediante biopsia o lavado broncoalveolar, pues no se cuenta con un estudio de imagen patognomónico. Se indica profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol durante 6 meses para reducir el riesgo de la infección. En caso de reacciones alérgicas o neutropenia inducida por el medicamento pueden prescribirse fármacos de segunda línea como: dapsona, pentamidina en aerosol o atovaquone. Igualmente, al comprobarse la infección, el tratamiento de elección es trimetoprima-sulfametoxazol (2 a 3 semanas). En caso de hipoxemia se recomienda reducir la terapia inmunosupresora y adicionar un corticoesteroide en las primeras 72 h de inicio del cuadro; esto reduce la morbilidad, mortalidad y el número de intubaciones.

Tuberculosis

La incidencia de tuberculosis en receptores de trasplante renal varía de 0.5-1.0% en Estados

Unidos, de 0.7-5% en Europa y de 5-15% en la India y Pakistán.²⁰ La infección suele aparecer como reactivación de algún foco previo por *Mycobacterium tuberculosis*, que inicialmente se manifestó de manera asintomática.²¹ Los pacientes con mayor riesgo son quienes padecen la infección latente, manifestada por PPD positivo (la vacuna con BCG puede mostrar resultados falsos-positivos en los primeros 10 años de su aplicación),²² con antecedente de tuberculosis o evidencia radiológica, sin tratamiento adecuado. Estos pacientes son ideales para recibir profilaxis con isoniazida.⁸ La respuesta al tratamiento es similar a la de pacientes inmunocompetentes. El tratamiento con rifampicina puede causar interacción con medicamentos inmunosupresores, por lo que se recomienda isoniazida, etambutol, piracinamida y una flouroquinolona en lugar de rifampicina durante 2 meses.²³ Posteriormente se recomienda continuar con isoniazida y fluoroquinolona entre 10 y 12 meses.²⁴ En los pacientes con resistencia a los antibióticos convencionales se recomienda realizar pruebas de susceptibilidad y ajustar el tratamiento de acuerdo con los resultados.

Candidiasis

Los estudios observacionales han reportado elevada incidencia de candida oral y esofágica; la prescripción de inmunosupresores convencionales aumenta la incidencia. La fuente de infección más común es la colonización de la cavidad oral. No existen suficientes estudios que fundamenten el tratamiento antifúngico, aunque se han señalado beneficios en pacientes con trasplante hepático.²⁵ Pueden prescribirse agentes profilácticos tópicos (clorotrimazol o nistatina entre 1 y 3 meses postrasplante) para erradicar la colonización y se ha comprobado que no se asocian con los riesgos que generan los antifúngicos sistémicos. Existen interacciones importantes entre los agentes inmunosupresores y la terapia con fluconazol.

El progreso de la terapia inmunosupresora postrasplante ha mejorado la supervivencia del injerto; sin embargo, también se ha registrado un aumento en la incidencia de infecciones oportunistas, en particular por hongos y virus. En los pacientes inmunodeprimidos los datos clínicos se encuentran relativamente ausentes y los hallazgos radiológicos son poco específicos, lo que ocasiona retraso en el diagnóstico y aumento en la morbilidad y mortalidad. Otros factores que pueden complicar el diagnóstico incluyen alteración de la anatomía provocada por la intervención quirúrgica y algunas causas no infecciosas generadas por la fiebre (rechazo del injerto, reacciones medicamentosas y trastornos autoinmunitarios), que pueden imitar una infección.²⁶

Además de la terapia inmunosupresora, el esquema de vacunación recomendado para los pacientes en espera de algún órgano sólido y postrasplantados ha disminuido importantemente la manifestación de diversas infecciones. Se recomienda la aplicación de vacunas con virus inactivos y aprobadas contra hepatitis B, neumococo, *Haemophilus*, meningococos, tétanos y difteria, según la edad de cada paciente.

Vacunación contra hepatitis B: debe aplicarse antes de realizar el trasplante, completar el esquema de tratamiento y determinar los títulos de anticuerpos contra hepatitis B entre las 6 y 12 semanas después de finalizarlo. Posterior a la recepción del órgano deberán determinarse, nuevamente, los títulos del anticuerpo de superficie cada año. Si los títulos permanecen por debajo de 10 mIU/mL, deberá reiniciarse el tratamiento.

Vacuna contra influenza estacional: es la única vacuna recomendada para aplicar 6 meses antes de realizar el trasplante. Debe administrarse mínimo 1 mes después del trasplante renal y antes de iniciar la temporada anual de influenza, independientemente del estado de inmunosupresión.

Cualquier paciente intervenido quirúrgicamente por trasplante renal, con factores de riesgo por edad o quienes realizaron viajes y permanecieron en zonas endémicas, deberán recibir las vacunas que a continuación se señalan:

- Revacunación contra neumococos cada 5 años. Los pacientes sometidos a esplenectomía deben recibir la vacuna antimeningocócica Mercevac® A+C (una dosis) y otra antineumocócica, en caso de no haberla recibido.
- Revacunación contra tétanos y difteria cada 10 años.
- Hepatitis A (una dosis basal y al sexto mes si el paciente no está inmunizado).
- Antivaricela (una dosis basal y después de 2 meses en pacientes con IgG negativa).
- Triple viral (una dosis en pacientes con IgG negativa para la rubéola).
- Fiebre amarilla (pacientes procedentes de áreas endémicas: una dosis cada 10 años). Los pacientes deberán enviarse a los servicios de Sanidad Exterior y esperar un mes después de la vacunación para realizar el trasplante.

Los pacientes intervenidos por esplenectomía, además de la vacuna contra neumococo, también requieren vacunación con la rabia, encefalitis japonesa B y *Salmonella typhi* inactivadas, y contra el virus del papiloma e las mujeres jóvenes, antes de la exposición al virus,²⁷ según los factores de riesgo de cada paciente.

La valoración del paciente, previa y posterior al trasplante, debe incluir: historia clínica completa y detallada (antecedentes quirúrgicos, además de reportar si tuvo múltiples punciones o colocación de catéteres), exploración física completa y exámenes de laboratorio (incluida la evaluación de la función renal, obviamente, determinación de la hormona paratiroidea y

cociente calcio-fósforo). Debe realizarse un examen de serología viral: citomegalovirus, varicela-zóster, herpes simple, rubéola, Epstein-Barr, hepatitis C, HBsAg y anti-core; PCR de hepatitis C y VIH. En pacientes con nefropatía previa por virus BK, viremia de este virus. Es importante la detección de *Treponema pallidum* y *Toxoplasma*, además de la prueba PPD (Mantoux); y recabar con exactitud el calendario de vacunación. Debe realizarse urocultivo, solicitar radiografía de tórax, electrocardiograma, ecocardiograma y radiografía simple de abdomen (valoración de calcificaciones vasculares aortoiliacas y cálculos en la vía urinaria). Los adultos mayores de 50 años de edad deberán someterse a un examen testicular o mamario, según su género. Está indicada la especificación del grupo sanguíneo, número de transfusiones, tipificación HLA y anticuerpos contra el panel, cada 3 meses y después de recibir trasfusiones o alguna inmunización.

Se requiere la evaluación cautelosa y detallada del paciente que recibirá un trasplante renal, antes y después del procedimiento, que implica la participación de un equipo médico interdisciplinario, para asegurar la integridad del injerto y prevenir el rechazo a corto y largo plazo. Deben seguirse las recomendaciones y guías publicadas para el adecuado tratamiento del receptor renal y prevenir las infecciones asociadas con el trasplante.

REFERENCIAS

1. Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Guild WR. Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. *J Am Med Assoc* 1956;160:227-282.
2. Peña JC. Historia del trasplante renal en el INCMNSZ. *Rev Invest Clin* 2005;57:120-123.
3. The AST. Infectious Disease Community of Practice, American Society of Transplantation, Infectious Disease Guidelines for Transplantation. *Am J Transpl* 2009;9:1.
4. Fishman JA, Issa NC. Infection in organ transplantation: risk factors and evolving patterns of infection. *Infect Dis Clin North Am* 2010;24:273-283.

5. Dharnidharka VR, Harmon WE. Management of pediatric postrenal transplantation infections. *Semin Nephrol* 2001;21:521-531.
6. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007;357:2601-2614.
7. Sia IG, Paya CV. Infectious complications following renal transplantation. *Surg Clin North Am* 1998;78:95-113.
8. R Locnen SA, et al. Infectious disease complications of renal transplantation at the University of the East Ramon Magsaysay Memorial Medical Center (UERMMM). *Phil J Microbiol Infect Dis* 2000;29:119-122.
9. Naqvi SB, Collins AJ. Infectious complications in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2006;13:199-204.
10. Morris MI, Fischer SA, Ison MG. Infections transmitted by transplantation. *Infect Dis Clin North Am* 2010;24:497-514.
11. Roxby AC, Gottlieb GS, Limaye AP. Strongyloidiasis in transplant patients. *Clin Infect Dis* 2009;49:1411-1423.
12. Wilck, M, Fishman, JA. The challenges of infection in transplantation: donor-derived infections. *Curr Opin Transpl* 2005;10:301-306.
13. Keven K, Basu A, Re L, Tan H, et al. Clostridium difficile colitis in patients after kidney and pancreas-kidney transplantation. *Transpl Infect Dis* 2004;6:10-14.
14. Hadley S, Karchmer AW. Fungal infections in solid organ transplant recipients. *Infect Dis Clin North Am* 1995;9:1045-1074.
15. Jha V, Chugh KS. Posttransplant infections in the tropical countries. *Artif Organs* 2002;26:770-777.
16. Schmaldienst S, Dittrich E, Hörl WH. Urinary tract infections after renal transplantation. *Curr Opin Urol* 2002;12:125-130.
17. Fox BC, Sollinger HW, Belzer FO, Maki DG. A prospective, randomized, double-blind study of trimethoprim-sulfamethoxazole for prophylaxis of infection in renal transplantation: clinical efficacy, absorption of trimethoprim-sulfamethoxazole, effects on the microflora, and the cost-benefit of prophylaxis. *Am J Med* 1990;89:255-274.
18. Hibberd PL, Tolkoff-Rubin NE, Doran M, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with ciprofloxacin for the prevention of urinary tract infection in renal transplant recipients. A double-blind, randomized controlled trial. *Online J Curr Clin Trials* 1992;15.
19. *Pneumocystis jiroveci* (formerly *Pneumocystis carinii*). *Am J Transplant* 2004;4:135-141.
20. EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.7.2. Late infections. Tuberculosis. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:39-43.
21. Drobniewski FA, Ferguson J. Tuberculosis in renal transplant units. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:768-770.
22. *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Transplant* 2004;4:37-41.
23. Agarwal SK, Gupta S, Dash SC, et al. Prospective randomized trial of isoniazid prophylaxis in renal transplant recipient. *Int Urol Nephrol* 2004;36:425-431.
24. Sakhuja V, Jha V, Varma PP, et al. The high incidence of tuberculosis among renal transplant recipients in India. *Transplantation* 1996;61:211-215.
25. Fungal infections. *Am J Transplant* 2004;4:110-134.
26. Souha Kanj. Infection in solid organ transplant recipients. Division of Infectious Diseases, Infection Control Program, American University of Beirut, Medical Center, Beirut, Lebanon, 2013.
27. Transplant Work Group. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO).. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9:1-157.