

Complicaciones infecciosas no víricas en el trasplante renal

R. Romero, D. Novoa*

Resumen

Se ha revisado la incidencia de infecciones no virales en nuestra serie de 49 trasplantes de riñón de cadáver. Se han producido 80 episodios infecciosos no víricos en 39 pacientes, con una mayor incidencia en el primer trimestre (70 %). El tracto urinario fue la localización más frecuente (74 %), así como el origen del 50 % de los episodios de bacteriemia, siendo el *E. coli* el germen aislado con más frecuencia (54 %). La infección de la herida quirúrgica fue la causa de la única muerte por infección. Es de destacar la ausencia de infecciones pulmonares y bacteriemias por hongos y gérmenes oportunistas, así como que la tuberculosis ha sido en nuestra serie la causa más frecuente de infección pulmonar.

PALABRAS CLAVE: Trasplante renal. Infecciones no víricas.

Non virulent infectious complications in renal transplants

The incidence of non virulent infections in our series of 49 kidney transplants from cadavers has been reviewed. 80 non virulent infectious episodes have occurred in 39 patients with a greater incidence in the first three months (70 %). The urinary tract was the most frequent location (74 %), as well as the origin of 50 % of the bacteriemia episodes, the *E. coli* being the most frequently isolated bacteria (54 %). The infection of the surgical wound was the cause of the only death through infection. The absence of pulmonary infections, fungus bacteriemias and opportunist germs should be noted, as well as the fact that the most frequent cause of pulmonary infection in our series has been tuberculosis.

KEY WORDS: Renal transplant. Non virulent infections.

* Servicio de Nefrología. Hospital General de Galicia. Santiago de Compostela.

Introducción

La infección constituye la causa principal de muerte en el trasplante renal (1) y más del 80 % de los pacientes sufren infección a lo largo de la evolución de su trasplante (2), por lo que su prevención y tratamiento es vital en la evolución de estos pacientes. La incidencia está en relación directa con el grado de inmunosupresión alcanzado y su duración, así como con los factores ambientales a los que el paciente está expuesto (3). La forma de presentación y el tiempo en que aparece la infección sirven de orientación para el diagnóstico etiológico y para la elección del tratamiento más apropiado (3, 4).

Nosotros hemos revisado nuestra experiencia en infecciones no virales en nuestros pacientes trasplantados, teniendo en cuenta la localización de la infección, tiempo de presentación, gérmenes más frecuentes y la mortalidad originada.

Material y métodos

Se han estudiado los episodios infecciosos presentados por 49 pacientes (33 varones y 16 mujeres) de edades comprendidas entre los 15 y 55 años (35 ± 11), tras la implantación de un riñón de cadáver entre mayo de 1982, fecha del primer trasplante realizado en nuestro Centro, y diciembre de 1985. En el momento de la revisión, el período de seguimiento oscila entre 2 y 45 meses.

La inmunosupresión se ha realizado con azatioprina y corticoides. La azatioprina se comenzó el día del trasplante a razón de 4 mg/Kg de peso, disminuyendo el tercer día a 2-3 mg/Kg, dosis que se mantuvo constante salvo en casos de toxicidad medular, ictericia o infección grave. Los corticoides fueron empleados en los cinco primeros trasplantes a dosis de 4 mg/Kg el día del trasplante, con reducción cada 2-3 días, hasta alcanzar los 20

mg/día a partir del tercer mes. En los siguientes trasplantes, se dieron 2 mg/Kg de metilprednisolona en el pretrasplante y una dosis igual al desclampar la arteria; posteriormente, 0,5 mg/Kg de prednisona al día durante los 2 primeros meses, con reducción progresiva hasta alcanzar los 20 mg/día al tercer mes y manteniendo esta dosis el primer año para reducir posteriormente a 7,5-12 mg/día.

Las crisis de rechazo se trataron con dosis de 1 g de metilprednisolona intravenosa durante 3 días consecutivos, aumentándose la dosis de prednisona oral a 1 mg/Kg y día durante 15 días. En febrero de 1985 se cambió el tratamiento de las crisis de rechazo agudo, administrándose bolus de 500 mg de metilprednisolona y aumentando la dosis de prednisona oral a 2 mg/Kg y día, con reducción de 10 mg cada 2 días hasta alcanzar los 40 mg/día y después reducción más lenta hasta alcanzar los 20 mg al tercer mes.

Ningún paciente presentaba infección activa en el momento del trasplante y todos fueron tratados de forma profiláctica con antibióticos. En los 5 primeros casos se utilizó la ampicilina, comenzando antes del trasplante y durante los 15 días siguientes; posteriormente, se empleó la cefoxitina a dosis de 1 gr IV cada 6 horas, comenzando 2-3 horas antes del trasplante y hasta completar 6 dosis. Cuando se administraba el tratamiento del rechazo recibían de forma profiláctica nistatina. Los pacientes permanecieron en aislamiento estricto hasta la retirada de drenajes y catéteres, aproximadamente hasta el séptimo día y posteriormente en aislamiento relativo hasta el alta.

Se han realizado cultivos diarios de orina, drenajes y exudado de la herida durante la primera semana y posteriormente a días alternos, hasta la curación de la herida o el alta. En caso de fiebre, se han obtenido muestras de sangre y esputo para cultivo y se han realizado estudios radiológicos de tórax cuando había indicación clínica.

La evolución clínica del trasplante se ha seguido mediante determinaciones citológicas y bioquímicas rutinarias, estudios ultrasonográficos y even-

tualmente isótopos, angiografía y biopsia del injerto.

La infección ha sido diagnosticada según los siguientes criterios: a) Signos clínicos o radiológicos de infección. b) Cultivo positivo de un organismo patógeno (en orina más de 100.000 colonias). Cuando se aislaron diferentes gérmenes en distintos sitios, se ha considerado cada localización como una infección de otro tipo. Cuando se aisló el mismo germen en varios sitios, se consideró una infección.

Resultados

Se han diagnosticado 80 episodios infecciosos en 39 pacientes (79,6 % de los casos). Veintiséis pacientes eran varones y 13 hembras, siendo similar la proporción de infecciones en unos y otros (79 % vs 81 %).

En la tabla I, se muestra la localización de la infección, correspondiendo al tracto urinario el origen más frecuente de infección, con un 74 % del total.

Los episodios de infección han sido más frecuentes en el primer trimestre del postrasplante contabilizándose 56 episodios (70 %), mientras que en el segundo trimestre descendieron a 8 (10 %) y a 16 (20 %) después del sexto mes (tabla II).

Los agentes causales se reseñan en la tabla III, siendo el E. coli el germen cultivado con mayor frecuencia. Las infecciones por hongos han sido de poca gravedad y no necesitaron tratamiento parenteral. La tuberculosis pulmonar ha sido la causa más frecuente de infección pulmonar en nuestra serie.

En los 5 pacientes en que se utilizaron dosis elevadas de corticoides como profilaxis del rechazo, la incidencia de infecciones fue de 4 episodios por paciente, mientras que en el resto la incidencia fue de 1,3 por paciente.

De los 2 pacientes que fallecieron tras el trasplante renal, uno de ellos lo hizo a causa de la infección.

TABLA I
Incidencia de episodios infecciosos postrasplante renal

Localización	N.º de episodios	% total de infecciones	N.º de enfermos	% total de enfermos
Tracto urinario	59	74 %	31	63 %
Herida	5	6 %	5	10 %
Pulmón	8	10 %	8	16 %
Bacteriemias idiopáticas	3	4 %	3	6 %
Otras	5	6 %	5	10 %

TABLA II
Tiempo de presentación de la infección

Localización	1.º trimestre	2.º trimestre	Después del 6.º mes
Tracto urinario	41	6	12
Herida	5	0	0
Pulmón	5	2	1
Bacteriemia idiopática	3	0	0
Otras	2	0	3

TABLA III
Gérmenes patógenos aislados*

Germen	Tracto urinario	Herida	Pulmón	Bacteriemia	Otras localizaciones	Total
E. coli	35	1	0	3	0	39
Str. faecalis	9	0	0	0	0	9
Proteus mir.	4	1	0	1	0	6
Pseudomona aer.	4	0	1	0	0	5
Staph. epiderm.	2	0	0	0	1	3
Serratia no c.	2	1	1	0	0	4
Clostridium w.	0	1	0	0	0	1
Peptoestrep. sp.	0	1	0	0	0	1
Salmonella en.	0	0	1	2	1	4
Klebsiella sp.	4	0	1	0	0	5
Staph. aureus	0	0	0	2	0	2
Mycobacterium tub.	0	0	3	0	0	3
Candida alb.	4	0	0	0	1	5
Malassezia f.	0	0	0	0	2	2
Tricofitos	0	0	0	0	1	1
Total	64	5	7	8	6	90

* El número de cultivos positivos no se corresponde con el número de infecciones, debido a que un mismo germen puede encontrarse en varias localizaciones.

Infección del tracto urinario (TU)

El 63 % de los pacientes (19 varones y 12 hembras) presentaron al menos un episodio de infección del TU. Las mujeres presentaron con mayor frecuencia infección (75 % frente al 57 %), así como una mayor tendencia a la recidiva (2,1 infecciones por paciente frente a 1,9).

Todos los pacientes que presentaron infecciones del TU después del tercer mes, habían padecido previamente infección urinaria durante el primer trimestre, en el cual se produjeron el 71 % del total de infecciones.

Durante el primer trimestre, 3 pacientes presentaron una infección asociada de la herida quirúrgica y en 2 de ellos se asoció a bacteriemia y otras complicaciones quirúrgicas (fístula urinaria). Sólo en estos pacientes se produjo afectación del

estado general y en 1 caso la septicemia fue la causa del fallecimiento del enfermo.

En el segundo trimestre se produjeron 6 episodios de infección del TU en 4 pacientes. En todos los casos, excepto en uno, el germen había sido cultivado en la orina durante el primer trimestre.

Después del sexto mes se han producido 12 episodios de infección del TU en 6 pacientes. En 2 se produjo, además, bacteriemia, en un caso asociada a reintervención quirúrgica por estenosis de la arteria renal y en otro, a obstrucción urinaria por estenosis ureteral.

Infección de la herida quirúrgica

Se han detectado 5 episodios de infección de la herida quirúrgica en 5 pacientes, todas ellas en el

primer trimestre y en 1 caso tras la trasplantectomía. Tres casos se asociaron con infección del TU y ya han sido comentados; los 2 restantes se limitaron a la herida quirúrgica y en 1 caso fue complicación de un hematoma perirrenal.

Infección pulmonar

Ocho pacientes (16 %) han presentado infección pulmonar. De ellos, 2 pacientes, en el curso del postoperatorio inmediato presentaron tos con expectoración y los cultivos de esputo fueron positivos para *Pseudomona aeruginosa* en un caso y *Serratia no cromógena* y *Klebsiella sp.* en el otro. Las radiografías de tórax no demostraron consolidación pulmonar y con tratamiento antibiótico apropiado mejoraron.

Tres pacientes presentaron neumonía. En todos los casos, los enfermos estaban en su domicilio. En 2 casos no se aisló germen; en ambos, apareció fiebre y escalofríos de pocas horas de evolución cuando se diagnosticó y se trataron con penicilina y tobramicina, con rápida mejoría clínica. El tercer paciente presentó neumonía al quinto mes de evolución, cultivándose en sangre, heces y esputo *Salmonella enteritidis*; este paciente había presentado mes y medio antes bacteriemia por el mismo germen.

La causa más frecuente de infección pulmonar fue la tuberculosis, que presentaron 3 pacientes. Dos habían recibido varios choques de metilprednisolona como consecuencia de episodios de rechazo y el diagnóstico se realizó a los 2 y 4 meses, respectivamente, tras la nefrectomía del injerto. Un paciente presentó fiebre, malestar general y derrame pleural y el otro desarrolló una caverna en el vértice del pulmón izquierdo con baciloscopia positiva. El tercer paciente, con riñón funcional, presentaba enfermedad granulomatosa en el vértice pulmonar previo al trasplante y pese al tratamiento profiláctico con hidracidas se reactivó la enfermedad. En los 3 casos, hubo buena respuesta a la triple terapia con isoniazida, rifampicina y etambutol.

Bacteriemias

Siete pacientes (14 %) desarrollaron 8 episodios de bacteriemia. En 4 de ellos coincidió con infección del TU, y ya han sido comentados. En 2 pacientes no se encontró foco, siendo el germen causal el *St. aureus*; ambos, habían presentado un rechazo agudo grave y recibían dosis altas de corticoides intravenosos. Por último, 1 paciente presentó dos episodios consecutivos de bacteriemia por *Salmonella enteritidis* cuando ya había sido dado de alta. El primer episodio apareció al final

del primer trimestre, sin alteraciones digestivas y con dolor e impotencia funcional en el muslo izquierdo y se sospechó osteomielitis; fue tratado con cotrimoxazol durante 15 días con mejoría clínica y 2 meses más tarde reingresó con fiebre, afectación del estado general y neumonía, cultivándose de nuevo *Salmonella enteritidis* en sangre, además de en heces y esputo; fue tratado con cotrimoxazol durante 2 meses, no habiendo presentado posteriormente recaídas.

Otras localizaciones

Tres pacientes (6 %) presentaron infección fúngica dermatológica después de los primeros seis meses; 2 desarrollaron pitiriasis versicolor y 1 herpes circinado. Dos pacientes presentaron candidiasis oral y 1 desarrolló una sialoadenitis aguda por *Staph. epidermidis*.

Discusión

La incidencia de infecciones no virales en nuestros pacientes trasplantados, así como la mortalidad ocasionada, es similar a otras series ya publicadas (1, 5, 6).

Aunque desde el segundo al sexto mes se considera como un período crítico desde el punto de vista de la infección, ya que el efecto acumulativo de la terapia inmunosupresora es máximo en ese tiempo (2), casi todas nuestras infecciones han aparecido en el primer trimestre, siendo mínima su incidencia durante el segundo.

La utilización de dosis más bajas de corticoides se ha asociado en nuestra experiencia a un menor número de infecciones, lo que también es concordante con otros (7, 8).

La infección del TU es la causa más frecuente de infección en el paciente trasplantado (1, 2, 3, 6, 11). En nuestra serie, el 73% de las infecciones ocurrieron en el TU y como en otras (6, 9, 10) la incidencia ha sido mayor en mujeres. Se ha sugerido (9) que, al ser la frecuencia acumulativa de infecciones del TU durante el postrasplante inmediato concordante con la tasa de infecciones en pacientes sondados no trasplantados, posiblemente ni el trasplante ni la inmunosupresión sean factores decisivos en la alta frecuencia de infección del TU y así Ramsey (11) consigue una incidencia de sólo el 5,6 % de infecciones del TU durante las 2 primeras semanas del postrasplante retirando los catéteres al segundo día de la intervención. El germen más frecuentemente encontrado es el *E. coli* (6, 9, 10) y en nuestros pacientes ha sido el causante del 54 % de las infecciones del TU. Aunque la mayoría de los pacientes respondieron bien al tratamiento, la infección del TU ha sido el origen

del 50 % de las bacteriemias, similar a otras series (12). Al contrario de otros autores (13), no hemos encontrado relación entre rechazo e infección por *Str. faecalis*.

La incidencia de infección de la herida quirúrgica varía entre el 1 y el 10 % (1). Aunque el efecto de la uremia crónica con posible desnutrición y el efecto de los inmunosupresores favorecen la infección, el factor más importante son las complicaciones de la cirugía que pueden ocasionar la aparición de hematomas y fistulas (3, 14). En estos casos, en que suele haber infección en el espacio perirrenal, las consecuencias son muy graves, condicionando en un 60-75 % de los casos la pérdida del riñón (3, 14, 15) y una alta mortalidad (15). La incidencia en nuestra serie ha sido del 10 % (5 pacientes). En 3 de ellos se asoció con problemas quirúrgicos (hematoma y dos fistulas) ocasionando bacteriemia en 2 casos, uno de los cuales falleció. En los otros pacientes sin complicación quirúrgica, la infección fue fácilmente controlada. No se encontró preponderancia de algún germen. Se ha recomendado el uso profiláctico de antibióticos de amplio espectro (14, 17), pero probablemente la calidad técnica de la cirugía realizada sea el factor más importante (3, 6).

La infección pulmonar es una complicación grave, con alta mortalidad y morbilidad (1, 3, 4). La incidencia es elevada, pudiendo llegar a afectar al 20 % de los trasplantes (1). Excluyendo las infecciones virales, un 50 % de ellas suelen ser ocasionadas por bacterias convencionales: *Pneumococo*, *Klebsiella*, *E. coli*; y el resto por gérmenes oportunistas o por hongos: *Pneumocistis carinii*, *Nocardia asteroides*, *Criptococo neoformans*, *Aspergillus fumigatus* (4). En nuestra serie, la incidencia fue del 16 %, no se produjo mortalidad y la curación fue rápida salvo en los casos de tuberculosis pulmonar. En ningún paciente estuvo producida por los gérmenes oportunistas antes mencionados y, sin embargo, la causa más frecuente de infección pulmonar fue la tuberculosis no muy habitual en otras series (2, 4), lo cual podría ser explicado por factores epidémicos locales. Igualmente podría interpretarse como infección oportunista la infección por *Salmonella enteritidis* padecida por otro de nuestros pacientes. Dada la potencial gravedad de la infección pulmonar es esencial un diagnóstico etiológico precoz, por lo que se recomiendan exploraciones diagnósticas agresivas, como broncoscopia con cepillado o biopsia pulmonar abierta, si otros medios más simples no permiten el diagnóstico (4, 6).

El porcentaje de bacteriemia del 14 % es bajo en comparación con otros autores (6, 12, 17, 18) que señalan una incidencia del 19-26 %. Han predominado los gérmenes Gram negativos y el foco infeccioso ha sido el TU como es habitual en otras series (12, 13, 17, 18). Aunque se produjo

con mayor frecuencia en el primer trimestre, en 2 casos la bacteriemia apareció después del sexto mes, en relación con complicaciones tardías del trasplante. Es llamativa la ausencia de bacteriemia por *Listeria monocytogenes*, considerada como la causa más habitual por otros autores (3, 19). En cambio, 1 paciente presentó dos episodios de bacteriemia por *Salmonella enteritidis*, germen que con escasa frecuencia ha sido citado en la literatura como causa de infección en el trasplante renal (20).

Las lesiones cutáneas son frecuentes en el trasplante renal, especialmente tras la utilización de ciclosporina (21). Un 6 % de nuestros pacientes han presentado micosis dermatológicas, que evolucionaron favorablemente.

En nuestra serie de pacientes trasplantados, la tasa de infección es elevada y hemos comprobado una disminución de la incidencia tras la reducción de las dosis de corticoides empleadas en la profilaxis del rechazo. La mayor parte de ellas se han producido en el primer trimestre y la infección del TU ha sido, con mucho, la más frecuente. La incidencia de infección de la herida quirúrgica ha sido elevada y revistió especial gravedad cuando se produjo en el seno de una complicación quirúrgica. La infección pulmonar no ha producido mortalidad y la morbilidad ha sido escasa salvo en los casos de tuberculosis pulmonar, que ha sido la causa más frecuente de infección pulmonar en nuestra serie. Es de destacar la ausencia de infecciones pulmonares y bacteriemias por gérmenes poco frecuentes (hongos, *Pneumocistis carinii*, *Listeria monocytogenes*) y habituales en otras series (2, 5, 21). La presencia de infecciones por *Mycobacterium* y *Salmonellas* pueden representar a los gérmenes oportunistas en nuestro medio.

Bibliografía

1. Winearls, C. G.; Lane, D. J.; Kurtz, J.: Infectious complications after Renal Transplantation. En: *Kidney Transplantation*. Edit. por P. J. Morris, págs. 427-467. Editorial Grune and Stratton, Londres, 1984.
2. Krakaur, H.; Grauman, J. S.; McMullan, M. R.; Creede, C. C.: The recent US experience in the treatment of end stage renal disease by dialysis and transplantation. *N. Eng. J. Med.*, 308: 1.558-1.563, 1983.
3. Ramsey, P. G.; Rubin, R. H.; Talkoff-Rubin, N. E.; Cosimi, A. B.; Russell, P. S.; Greene, R.: The renal transplant patient with fever and pulmonary infiltrates: Etiology, clinical manifestations and management. *Medicine*, 59: 206-222, 1980.
4. Rubin, R. H.; Wolfson, J. S.; Cosimi, A. B.; Talkoff-Rubin, N. E.: Infection in the renal transplant recipient. *Am. J. Med.*, 70: 405-411, 1981.
5. Eickhoff, T. C.; Olin, D.; Anderson, R.; Shaffer, L. A.: Current problems and approaches to diagnosis of infection in renal transplant recipients. *Trans. Proc.*, 4: 693-698, 1972.

6. Marcen, R.; Martín Escobar, E.; Teruel, J. L.; Martín Hernández, R.; Quesada, C.; Tallada, M.; Ortuño, J.: Infecciones no virales postrasplante renal. *Nefrología*, 3: 295-304, 1983.
7. Salvatierra, O.; Patter, D.; Cochrum, K. C.; Amend, W. J. C.; Luca, R.; Sachs, B. L.; Johnson, R. W. J.; Belzer, F. O.: Improved patient survival in renal transplantation. *Surgery*, 79: 166-171, 1976.
8. Vicenti, F.; Amend, W.; Feduska, N. J.: Improved outcome following renal transplantation with reduction in the immunosuppression therapy for rejection episodes. *Am. J. Med.*, 69: 107-112, 1980.
9. Hoy, W. E.; Kissel, S. M.; Freeman, R. B.; Sterling, Jr., W. A.: Altered patterns of posttransplant urinary tract infections associated with perioperative antibiotics and curtailed catheterization. *Am. J. Kidney Dis.*, 6: 212-216, 1985.
10. Belitsky, P.; Lannon, S. G.; McDonald, A. S.; Cohen, A. D.; Marrie, T. J.; Houliman, P.; Whalen, A.: Urinary tract infections after renal transplantation. *Transplant Proc.*, 14: 696-699, 1982.
11. Ramsey, D. E.; Finch, T.; Birich, A. G.: Urinary tract infection in kidney transplant recipients. *Arch. Surg.*, 114: 1.022, 1.029, 1979.
12. Myerowitz, R. L.; Medeiros, A. A.; O'Brien, T. F.: Bacterial infection in renal homotransplant recipients: A study of fifty-three bacteriemic episodes. *Am. J. Med.*, 53: 308-314, 1972.
13. Byrd, L. H.; Tapia, L.; Cheig, J. S.: Association between streptococcus faecalis infections and graft rejection in kidney transplantation. *Lancet*, 2: 1.167-1.169, 1978.
14. Kyriakides, G. K.; Simmons, R. S.; Najarian, J. S.: Wound infections in renal transplant wound: pathogenetic and prognostic factors. *Ann. Surg.*, 186: 770-775, 1975.
15. Salinas Payer, J. C.; Méndez Picón, G.; Navarro Zorraquino, M.; Lee, H. M.: Absceso perinefrítico en el trasplantado renal. *Rev. Quir. Esp.*, 12: 326-332, 1985.
16. Tilney, N. L.; Strom, T. B.; Vineyard, G. C.; Merrill, J. P.: Factors contributing to the declining mortality rate in renal transplantation. *N. Eng. J. Med.*, 299: 1.321-1.325, 1978.
17. Nielsen, H. E.; Korsager, B.: Bacteriemia after renal transplantation. *Scand. J. Infect. Dis.*, 9: 111-117, 1977.
18. Anderson, R. J.; Schafer, L. A.; Olin, D. B.; Eickhoff, T. C.: Septicemia in renal transplant recipients. *Arch. Surg.*, 106: 692-694, 1973.
19. Gantz, M. B.; Mycrowitz, R. L.; Medeiros, A. A.; Carrera, G. F.; Wilson, R. E.; O'Brien, T. F.: Listeriosis in immuno-suppressed patients: A cluster of eight cases. *Am. J. Med.*, 58: 637-643, 1975.
20. Peces, R.; Carcaba, V.; Pérez, F.; Diego, I.: Un brote por infección de salmonella enteritidis en pacientes inmunosuprimidos. *Nefrología*, 5: 123-125, 1985.
21. Bencini, P. L.; Montagnino, G.; Sala, F.; De Vecchi, A.; Crosti, C.; Tarantino, A.: Cutaneous lesions in 67 cyclosporin treated renal transplant recipients. *Dermatologica*, 172: 24-30, 1986.
22. Kuller, J.; First, M. R.; D'Achiardi, R.; Munda, R.: Pneumocystis carinii pneumonia in renal transplant recipients. *Am. J. Neph.*, 2: 312-315, 1982.