



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

# **Incidencia, frecuencia, etiología y factores de riesgo para la infección en pacientes adultos con trasplante renal de un programa de trasplante de Bogotá**

María José López Mora

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina  
Departamento de Medicina Interna  
Unidad de Infectología  
Bogotá, Colombia  
2015



# **Incidencia, frecuencia, etiología y factores de riesgo para la infección en pacientes adultos con trasplante renal de un programa de trasplante de Bogotá**

María José López Mora

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:  
**Especialista en Infectología**

Director:  
Doctor Jorge Alberto Cortés Luna

Otros autores:  
Nancy Yomayusa  
Camilo Montero  
Rodolfo Torres  
Milciades Ibáñez

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina  
Departamento de Medicina Interna  
Unidad de Infectología  
Bogotá, Colombia  
2015



A mis padres y maestros.



## Resumen

Los pacientes trasplantados renales tienen una alta incidencia de complicaciones infecciosas, con un importante impacto sobre la mortalidad y el rechazo del injerto. El objetivo del estudio fue describir la epidemiología de las infecciones en pacientes con trasplante renal en su primer año de seguimiento y determinar los factores de riesgo asociados. Se realizó un estudio retrospectivo observacional, en pacientes adultos con trasplante renal en dos instituciones de Bogotá, realizado entre 2007 y 2012, con seguimiento durante el primer año post-trasplante. Se describe la incidencia de infecciones y la distribución etiológica. Para la identificación de los factores de riesgo relacionados con infección se realizó un análisis de regresión logística multivariado de las variables potencialmente asociadas con dicho desenlace.

La prevalencia de infecciones totales y clínicamente significativas en pacientes con trasplante renal es alta, siendo la principal causa de mortalidad en el primer año post-trasplante. Predominan las infecciones bacterianas y virales. Los factores de riesgo modificables son principalmente el esquema de inmunosupresión (micofenolato sódico) y las infecciones previas por CMV.

**Palabras clave:** Trasplante renal, Infecciones, Infecciones oportunistas

## Abstract

Renal transplant patients have a high incidence of infectious complications, with a high impact on mortality and graft rejection. The aim of the study was to describe the epidemiology of infections in kidney transplant recipients in the first year of follow-up and to identify associated risk factors. This was a retrospective observational study, which was conducted in adult kidney transplant recipients of two Bogota institutions, it was conducted between 2007 and 2012, with one year follow-up. We describe the incidence of infections and the etiological distribution. To identify risk factors associated with infection a multivariate logistic regression analysis of variables potentially associated with this outcome was performed.

The prevalence of overall infections and clinically significant ones in patients with renal transplantation is high, and is the main cause of mortality in the first post-transplant year. With bacterial and viral infections predominance. The modifiable risk factors are mainly the scheme of immunosuppression (mycophenolate sodium) and previous CMV infection.

**Key words:** Kidney transplantation, infections, opportunistic infections.

# Contenido

	Pág.
<b>Resumen y Abstract</b> .....	<b>VII</b>
<b>Lista de tablas</b> .....	<b>X</b>
<b>Introducción</b> .....	<b>1</b>
<b>1. Materiales y métodos</b> .....	<b>3</b>
1.1 Pacientes.....	3
1.2 Protocolo general de trasplante .....	3
1.3 Definiciones .....	5
1.4 Proceso de búsqueda de información .....	6
1.5 Aspectos éticos.....	6
1.6 Análisis estadístico .....	7
<b>2. Resultados</b> .....	<b>9</b>
2.1 Episodios infecciosos.....	10
2.2 Microbiología .....	11
2.3 CMV.....	13
<b>3. Discusión</b> .....	<b>15</b>
<b>Anexos</b> .....	<b>25</b>
<b>Bibliografía</b> .....	<b>35</b>

## Lista de tablas

	<b>Pág.</b>
<b>Tabla 1.</b> Características de los pacientes incluidos en el estudio	26
<b>Tabla 2.</b> Distribución de los episodios infecciosos	27
<b>Tabla 3.</b> Distribución de los agentes etiológicos	29
<b>Tabla 4.</b> Modelo de factores de riesgo de cualquier infección	32
<b>Tabla 5.</b> Modelo de factores de riesgo de infección clínicamente Significativa	33

## Introducción

El trasplante renal es el tratamiento de elección para la enfermedad renal terminal, y es el trasplante de órgano sólido más frecuentemente realizado. Entre enero y septiembre del año 2013 en Colombia se realizaron 961 trasplantes de órganos, con una tasa de 20,4/1'000.000 habitantes, de estos 70,1% (691) corresponden a trasplante renal (tasa 14,7/1'000.000 habitantes) [1]. A pesar de la mejora significativa en la supervivencia y la calidad de vida del paciente trasplantado, dicha terapia se asocia a múltiples efectos adversos, principalmente al riesgo de complicaciones infecciosas, tanto por microorganismos comunes, como endémicas y oportunistas, las cuales continúan siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes trasplantados.

Con el tiempo la incidencia de complicaciones infecciosas en trasplante renal ha visto una reducción marcada, de un 60 a 80%, en los años 80 [2, 3], a un 30 a 49% a finales de los años 90 y 2000 [4] [5] [6] [7]. Aunque los datos de dicha incidencia cambian según la forma de revisión de la información y la severidad de las infecciones incluidas, el comportamiento es muy similar independientemente del país evaluado.

Teniendo en cuenta el potencial impacto sobre la morbilidad y la mortalidad por infecciones en los pacientes trasplantados en Colombia, y la ausencia de datos acerca de la epidemiología de las complicaciones infecciosas se realizó el siguiente trabajo con el objetivo de describir la incidencia y distribución etiológica de las infecciones, así como definir los factores de riesgo para su presentación, en pacientes adultos con trasplante renal en un programa en Colombia.



# **1. Materiales y métodos**

## **1.1 Pacientes**

La cohorte estaba constituida por 234 pacientes mayores de 15 años con trasplante de riñón realizado en dos instituciones (Clínica Reina Sofía y Clínica Universitaria Colombia) de la Organización Sanitas Internacional, desde el 9 de agosto de 2007, cuando inició el programa, hasta el 31 de diciembre de 2012. Se excluyeron los pacientes que no fueron trasplantados en las dos instituciones mencionadas, que no tuvieran la descripción quirúrgica disponible o el seguimiento post-trasplante por al menos un año.

## **1.2 Protocolo general de trasplante**

En la institución se trasplantaron pacientes con insuficiencia renal crónica incluidos en lista de espera a criterio de los nefrólogos tratantes. En dicha lista de espera había pacientes en hemodiálisis, diálisis peritoneal y prediálisis; se les hizo valoración pre-trasplante con serologías para hepatitis B, hepatitis C, VIH, citomegalovirus (CMV), virus de Epstein Barr (VEB), Chagas, pruebas no treponémicas (RPR), chagatest y prueba de tuberculina. La infección crónica por hepatitis B, hepatitis C y VIH son contraindicación para la realización del trasplante. En pacientes con prueba de tuberculina positiva (diámetro mayor a 5 mm) se descartaba tuberculosis activa, y si se realizaba el diagnóstico de tuberculosis latente, se daba manejo con isoniazida 300 mg vía oral cada día por nueve meses (previo o durante el trasplante). A todas las pacientes se les realizó citología previa al trasplante y un resultado positivo difería el trasplante hasta descartar progresión de la enfermedad. El donante cadavérico se obtuvo de la red nacional de

trasplantes a través de los protocolos establecidos en Colombia para el efecto.

A todos los donantes (vivos y cadavéricos) se les realizó serología para hepatitis B (antígeno de superficie, anticore totales e IgM), VIH, hepatitis C, VEB, CMV, *Toxoplasma gondii*, HTLV 1 y 2, chagas y RPR. La profilaxis prequirúrgica se hizo con cefazolina (1 gramo, 20 minutos antes de la incisión en piel) e ivermectina (1 gota por kilo de peso en dosis única). En inducción todos los pacientes recibieron dosis de carga de metil-prednisolona, adicionalmente al depletor de linfocitos T (timoglobulina) o bloqueador de coestimulantes (basiliximab), de acuerdo al grado de incompatibilidad entre el donante y el receptor. La inmunosupresión de mantenimiento se realizó con esteroide sistémico, con destete gradual de la dosis, micofenolato (mofetil o sódico) y un inhibidor de calcineurina (tacrólimus). Posterior a la biopsia de protocolo (entre 3 y 6 meses post-trasplante) se hizo cambio del inhibidor de calcineurina por un inhibidor mTOR (sirolimus o everolimus), si era posible. En el postoperatorio todos los pacientes recibieron profilaxis para *Pneumocystis jirovecii* con trimetoprim/sulfametoxazol (160/800 mg 3 veces a la semana), desde la segunda semana post-trasplante, hasta el tercer mes post-trasplante. Para la profilaxis para CMV, los pacientes de alto riesgo (Donante +, Receptor; D+/R-) recibieron profilaxis con valganciclovir por 3 meses; para los de riesgo intermedio (D+/R+ y D-/R+), se llevaron a estrategia anticipativa, haciendo seguimiento con carga viral sérica cada 2 semanas, medida por PCR y tomando como positivo cualquier valor de replicación viral, a quienes se les iniciaba valganciclovir hasta dos cargas virales negativas. El rechazo bien sea clínico (aumento de los niveles de creatinina) o subclínico (detectado en la biopsia de protocolo o en las biopsias de seguimiento), se manejó con pulsos de metilprednisolona o de timoglobulina. El rituximab y la plasmaferesis solo se indicaron dentro del protocolo para rechazo humoral.

### 1.3 Definiciones

Se utilizaron las siguientes definiciones: Episodio infeccioso: Paciente que presenta fiebre (temperatura mayor de 38,3°C) o síntomas localizadores (tos, diarrea, disuria, lesiones en piel, etc.), donde por la clínica, la radiología, o a través de laboratorios se consideró un episodio infeccioso, o se documentó microbiológicamente (carga viral de PCR, cultivos, etc.) una infección activa. Infección clínicamente significativa: Aquel episodio infeccioso que requirió manejo intrahospitalario o se asoció con secuelas o complicaciones (carcinoma de cérvix por virus de papiloma humano (VPH), nefropatía por virus BK (BKV, etc.). Bacteriuria asintomática: Paciente con urocultivo positivo, sin sintomatología irritativa, ni signos de respuesta inflamatoria sistémica. Infección de vías urinarias (IVU): Paciente con urocultivo positivo y sintomatología irritativa o signos de respuesta inflamatoria sistémica. Infección respiratoria alta: Presencia de fiebre y tos con expectoración purulenta, sin cambios radiológicos. Neumonía: Presencia de fiebre, asociada a tos, con o sin expectoración y consolidación en imágenes (radiografía o tomografía axial computarizada de tórax). Para diagnóstico de infecciones asociadas al cuidado de la salud (incluyendo infección del sitio operatorio (ISO) superficial, profunda y órgano/espacio) se utilizaron los criterios del CDC, adoptados por la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá [8]. Infección por herpes simplex y varicela zoster: Diagnóstico clínico de compromiso de piel por lesiones herpéticas (polimorfos, pápulas, vesículas y costras), localizadas en labios o genitales (simplex), o con distribución de uno o más dermatomas (varicela zóster). Infección por CMV: Carga viral para CMV positiva (cualquier valor), sin sintomatología asociada. Enfermedad por CMV: Carga viral para CMV positiva, asociada a sintomatología atribuible (fiebre, adenomegalias, compromiso hematológico) o afección de órgano blanco (ulceras en tracto gastrointestinal, elevación de transaminasas, compromiso ocular, etc.) documentada por patología o por clínica. Infección por BKV: Detección de células de Decoy en citologías de orina de tamizaje o evidencia de cambios de nefropatía por BKV en reporte de patología, con hibridización *in situ* (en biopsia) o carga viral sérica positiva para

BKV. Amebiasis: Paciente con enfermedad diarreica aguda y presencia de trofozoitos de *E. histolytica/dispar* en el examen directo de materia fecal. Tuberculosis: Hallazgo de bacilos ácido alcohol resistentes en muestras clínicas (esputo, líquidos estériles, biopsias, etc), con PCR o cultivo positivos para *M. tuberculosis*. Micobacteriosis: Hallazgo de bacilos ácido alcohol resistentes en muestras clínicas (esputo, líquidos estériles, biopsias, etc.), con PCR negativa para *M. tuberculosis* o aislamiento en cultivo de micobacterias no tuberculosas. Infección micótica invasiva (IMI): Se aplicaron las definiciones de IMI posible, probable y probada, de acuerdo a los criterios del EORTC [9]. Linfoma: Confirmación histológica de linfocitos con fenotipo aberrante y carga viral en suero para VEB positiva. Tratamiento adecuado: Que el microorganismo aislado se encuentre cubierto por el tratamiento antibiótico formulado.

## 1.4 Proceso de búsqueda de información

Se realizó revisión de las historias clínicas de hospitalizaciones de los pacientes incluidos, las cuales se encontraban en historias manuales, en el departamento de estadística de las dos instituciones incluidas, y sistematizadas en los programas electrónicos de manejo de historia de la organización. Se recolectaron datos del procedimiento quirúrgico, los esquemas de inducción, hospitalizaciones posteriores, control por consulta externa, con datos de inmunosupresión de mantenimiento e infecciones diagnosticadas durante el seguimiento. Además se revisaron los reportes de laboratorios en el sistema, incluyendo los cultivos positivos, y el resto de exámenes (exámenes directos, biopsias y biología molecular), en el sistema de reporte de laboratorio la organización.

## 1.5 Aspectos éticos

El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de ética e investigación de las instituciones participantes. Debido a que se consideró una investigación sin riesgo se obtuvo exención del consentimiento informado. Se preservó la confidencialidad de la información de todos los participantes en el estudio.

## 1.6 Análisis estadístico

Componente descriptivo: Se fundamentó en el uso de proporciones y medias o medianas junto con las correspondientes medidas de dispersión (rangos intercuartílicos o desviaciones estándar). Las medidas de frecuencia se presentarán como prevalencias de período: Para la incidencia de infección, el numerador será el número de días de seguimiento y el denominador el número total de casos de infección, en un período de un año. Las medidas de frecuencia serán expresadas junto con sus intervalos de confianza al 95%.

Para evaluar la asociación entre los factores de riesgo y el desenlace de infección, se utilizó la prueba de asociación de Pearson o test exacto de Fisher o razón de verosimilitud exacta (valores esperados menores 5). Las variables que fueran clínicamente significativas o con un resultados en los análisis previos de  $p$  menor a 0.1 fueron incluidos en un modelo de regresión logística multivariado no condicional. Se repitió el proceso utilizando como desenlace la infección clínicamente significativa.



## 2. Resultados

La cohorte estaba constituida por 234 pacientes, de los cuales se excluyeron 26 (Ver figura 1), quedando 208 pacientes que se incluyeron en el análisis (ver tabla 1).

El estudio incluyó 208 pacientes trasplantados entre 9 de agosto de 2007 y 31 de diciembre de 2012, con al menos un año de seguimiento posquirúrgico. El 61,5% de los pacientes fue de sexo masculino, toda la cohorte tuvo una edad promedio de 45 años (rango de 15 a 78) y la mayoría presentaba diversas comorbilidades adicionales a la falla renal crónica. Las características de los pacientes incluidos se muestran en la tabla 1.

Se obtuvo información de exposición previa a inmunosupresión previa al trasplante de 189 pacientes, de los cuales, 10,58% tenían exposición, incluyendo corticoides sistémicos, micofenolato, ciclofosfamida, inhibidores de calcinerina y azatioprina. 8 casos correspondían a retrasplante. El promedio de albúmina previo al trasplante fue de 4,16 g/dL (rango de 2,78 a 5,59 g/dL, n=121). 91,3 % (n=189) tenían infección previa de CMV y 87,9% (n=181) infección previa por VEB. Se documentó tuberculosis latente en 18,6% (27 de 145) y todos recibieron manejo con isoniazida previo o durante el trasplante. Los datos de vacunación pre-trasplante se identificaron para neumococo en un 5,8%, influenza en 4,8%, hepatitis B 24% y varicela en 1,9% de los pacientes.

El 92,8% de los donantes fueron cadavéricos, con un promedio de edad de 36 años (Rango de 10 a 63 años), tuvieron una prevalencia de anticore totales para

hepatitis B positivos de 2%, todos con IgM anticore negativo, IgG positiva para CMV de 87,9% para VEB de 84,9% e IgG para *Toxoplasma gondii* en 41,6%. Los donantes tenían exposición a antibióticos previo al rescate de órganos en un 16,1% e hipoperfusión (exposición a vasopresores, hipotensión o paro cardiorespiratorio) en un 70,7%. El percentil 50 para el mismatch fue de 3 (rango de 0 a 5) y el tiempo de isquemia de 11,6 horas (4 – 28 h). El 26% de los pacientes requirió catéter doble J durante el trasplante renal. La media de hospitalización post-trasplante fue de 4 días (rango de 2 a 32 días).

## 2.1 Episodios infecciosos

Al año de seguimiento 71,2 % de los pacientes presentaron algún diagnóstico infeccioso, para un total de 297 infecciones (1,43 infecciones/paciente), con una densidad de incidencia de 1,48 casos por año-paciente. El tiempo de presentación de la infección fue en promedio de 129,4 días (1 – 361 días), 18,9% en el primer mes de seguimiento, 48,8% entre 1 y 6 meses y 31,3% entre 6 y 12 meses. Del total de infecciones el 68,2% eran clínicamente significativas, correspondiendo a una prevalencia del 48,6%.

En el total de infecciones, únicamente el 29,1% de los pacientes presentaron signos de respuesta inflamatoria sistémica: 37,8% taquicardia, 31,5% alteración en los leucocitos, 11,9% fiebre y 8,2% taquipnea.

De los pacientes que presentaron algún episodio infeccioso: 97,6% recibían esteroide crónico, con una dosis media de 10 mg (rango de 2,5 a 70 mg), 73% tenían exposición a inhibidores de calcineurina, principalmente tacrolimus (99,5%), 26,9% tomaban micofenolato sódico, con una dosis media de 1440 mg (rango de 720 a 2160 mg), 70,7% recibían mofetil micofenolato, con una dosis media de 2 g (rango de 0,5 a 2g), 29,3% tomaban algún inhibidor mTOR (61 % sirolimus y 39% everolimus). Además 24,6% habían recibido pulsos de metilprednisolona en los 30 días previos al episodio infeccioso, 10,4% tenían

exposición previa a depletores de linfocitos T (timoglobulina) y 13,8% a bloqueadores de coestimulantes (basiliximab), bien sea por el esquema de inducción o por manejo de episodios de rechazo. Únicamente dos pacientes tomaban otro inmunosupresor (leflunomide).

La distribución de los episodios infecciosos se puede ver en la tabla 2. El 12,5% de las infecciones fueron asociadas al cuidado de la salud, consistentes principalmente en infecciones del sitio operatorio (18 casos superficiales o profundas y 8 casos de órgano/espacio) y neumonías nosocomiales (6 casos, uno de ellos asociado a ventilador), las otras cinco infecciones fueron dos bacteriemias, una infección urinaria, una flebitis y una diarrea nosocomial, en la cual se evidenció *E. histolytica* en el examen directo de materia fecal. De las ISO 14 episodios (prevalencia del 6,7%) se asociaron al procedimiento del trasplante *per se*, el resto (12 episodios) se asociaron a procedimientos posteriores, principalmente al retiro de catéter peritoneal.

51,35% de los episodios de infección urinaria correspondieron a bacteriurias asintomáticas, 36 episodios (48,65%) fueron infecciones de vías urinarias sintomáticas.

El diagnóstico de infección global se realizó por cultivo en 35% de los casos (positivos en 77,8% de los casos en los que se tomó), clínico en 28,62%, por biología molecular en 22,22%, por patología en 10,1% y por examen directo en 8,1%.

## 2.2 Microbiología

La distribución de la etiología se encuentra en la tabla 3. La etiología fue bacteriana en el 36,7%, viral en 33,7%, parasitaria en 6,7% y micótica en 2%. En el 21,2% de los casos no se obtuvo ningún aislamiento y en 4,7% (14 casos)

hubo más de un microorganismo causal (10 por dos bacterias, dos por tres bacterias, uno por una bacteria y un parásito y uno por dos parásitos).

En la diferenciación por períodos de tiempo, se observa como en el primer mes y después del sexto mes predominan las infecciones bacterianas y en el segundo período (del segundo a sexto mes) predominan las infecciones virales. Los aislamientos de hongos y parásitos se ven en su mayoría después del primer mes de evolución post-trasplante y las infecciones oportunistas (virales, micosis invasivas y por micobacterias) se ven después del primer mes y predominan en el segundo período (Ver figura 2).

74,2% de los pacientes recibieron tratamiento empírico adecuado y 80,1% tratamiento dirigido adecuado. El 46,9% de los episodios infecciosos requirieron manejo intrahospitalario (estancia media de 5 días, rango de 1 a 39 días), de estos 10% fueron manejados en UCI y 8% tuvieron indicación de soporte ventilatorio invasivo.

En total se presentaron 10 muertes (4,8%), 7 de ellas asociadas a un episodio infeccioso (70%), 6 atribuibles a la infección (3 por neumonía nosocomial, 1 peritonitis bacteriana, 1 aspergilosis invasiva y 1 pancreatitis por CMV). La muerte no atribuible fue en un paciente que presentó neumonía asociada al ventilador temprana, complicada con empiema, quien falleció por choque cardiogénico.

Como otras complicaciones se presentaron 72 episodios de rechazo en 60 pacientes (28,8%), los cuales fueron manejados en un 93,3% con bolos de metilprednisolona, 21,67% con timoglobulina, 13,3% con rituximab y 11,67% con plasmaferesis. Dos pacientes recibieron gammaglobulina (rechazo asociado a nefropatía por BKV) y un paciente bortezomib. De los 60 pacientes que presentaron episodios de rechazo, 43 (71,67%) presentaron complicaciones infecciosas, de estas en 43,64% el rechazo precedió los episodios infecciosos y en 56,36% de los casos la infección precedió al rechazo. Otras complicaciones se presentaron en 36 casos (12,1% de las infecciones): principalmente 21 casos de

nefropatía asociada a BKV, dos casos de neuralgia post-herpética, dos casos de neoplasia intraepitelial cervical grado I (NIC) asociados a infección por VPH, dos fistulas urinarias, un paciente requirió nefrectomía por una IVU complicada, un caso de linfoma post-trasplante (PTLD) asociado a infección por VEB, un caso de anemia severa por parvovirus B19, un estatus epiléptico en un paciente con IVU, una pancreatitis hemorrágica y hemorragia de vías digestivas bajas por CMV, un caso de CID en una infección de sitio operatorio, una oligospermia asociada a epididimitis y un episodio de esclerosis focal y segmentaria asociada a una IVU, con pérdida del injerto.

## 2.3 CMV

El 6,7% (n=14) de los pacientes cumplían criterios para considerar de alto riesgo para infección por CMV (D+/R-) y de estos el 81,8% recibió profilaxis universal con valganciclovir. De dos pacientes que no recibieron profilaxis, los dos desarrollaron enfermedad por CMV (colitis). El 91,3% eran de riesgo intermedio (D+/R+ o D-/R-), de estos 36,3% recibió profilaxis para CMV con valganciclovir: 56,5% como parte de una estrategia presuntiva y 43,5% recibió profilaxis universal.

Los pacientes con riesgo intermedio para CMV tuvieron reactivación en un 25,9% (51 de 197). De estos pacientes con reactivación el 98% se encontraban en seguimiento de cargas virales dentro de una estrategia de profilaxis anticipada. De 30 pacientes que se llevaron a profilaxis universal, únicamente un paciente presentó enfermedad por CMV posterior a la suspensión del valganciclovir.

Excluyendo los casos de infección por CMV, en total se presentaron 242 episodios infecciosos.

Factores de riesgo para el desarrollo de infección

En el análisis multivariado de factores de riesgo, los factores con diferencia estadísticamente significativa fueron el sexo masculino como factor protector, y como factores de riesgo la inmunosupresión con micofenolato sódico y la edad del receptor mayor de 50 años (ver tabla 4).

Analizando únicamente los episodios infecciosos clínicamente significativos (n=102), se encontraron como factores de riesgo la edad del receptor y la infección previa por CMV (ver tabla 5). Con una tendencia, sin llegar a ser significativa, con los episodios de rechazo subclínico.

Adicionalmente en este subgrupo de pacientes se encontró un mayor riesgo de rechazo del injerto (OR 21,14 (IC95% 4,89 – 91,41) y una tendencia a mayor mortalidad, con un OR de 4,51 (IC95% 0,94 – 21,8).

### 3. Discusión

En nuestro estudio encontramos una alta prevalencia de complicaciones infecciosas durante el primer año de seguimiento (71,2%). La prevalencia total es mayor que la observada en otras series, sin embargo este hallazgo depende de la definición utilizada en el estudio. En la serie de *Pourmand et al*, del 2007 [10] se observó una menor prevalencia de infecciones (52,4%), pero no se incluyó la infección por CMV, únicamente la enfermedad. Es probable que este criterio haya elevado nuestra prevalencia. Sin embargo, al considerar las infecciones que requieren hospitalización o dejan secuelas importantes, la prevalencia observada se hace similar a la de otras series (48,6%). En una serie de Grecia [11], se encontró una prevalencia del 45,1%, sin embargo en la definición de infección incluyeron únicamente las que requirieron manejo intrahospitalario o episodios febriles con diagnóstico infeccioso. Aunque el porcentaje es similar a nuestras infecciones clínicamente significativas, es importante resaltar que la frecuencia de fiebre en nuestro estudio fue menor del 10%, aún excluyendo las infecciones por CMV, por lo que tomar este criterio puede generar un subdiagnóstico de episodios infecciosos.

La tercera parte de las infecciones encontradas corresponden a infecciones oportunistas, casi todas virales (92,4%). Nuestra prevalencia de infecciones micóticas y por micobacterias es baja. La prevalencia de infecciones oportunistas endémicas en el estudio de *Batista et al* en Brasil [12], que es una de las series más grandes (1046 trasplantes renales y 708 hepáticos) es del 4,7%, comparado con el 1,3% observado en nuestra serie. Es posible que esta menor incidencia sea consecuencia de las condiciones ambientales en Colombia, específicamente en Bogotá (buenas condiciones higiénicas, acceso

a servicios públicos, 2.600 m.s.n.m) y a la baja incidencia en la población general de infecciones endémicas. Nuestra prevalencia de tuberculosis (0,34%) es significativamente menor a la de esa y otras series reportadas (1,5 – 15%) [13], probablemente porque de manera efectiva se hace la búsqueda de pacientes con tuberculosis latente y se asegura el tratamiento. El único caso que tuvimos de tuberculosis diseminada, tenía prueba de tuberculina pre-trasplante negativa, lo cual sugiere la necesidad de implementar otro tipo de pruebas como aquellas de liberación de interferon (IGRA, por sus siglas en inglés), la necesidad de tamizar también los donantes con estas pruebas y un seguimiento más estricto debido a la posibilidad de adquisición de la infección en el período post-trasplante[14].

Se ha observado que la infección por BKV aumenta la probabilidad de rechazo y pérdida del injerto. El abordaje actual, que es el aplicado por nuestro programa, es el tamizaje para detectar la infección tempranamente, por medio de citologías urinarias, en búsqueda de células de Decoy y cargas virales séricas, para la detección de viremia [15], si alguna de las dos es positiva se reduce el esquema inmunosupresor, iniciando tempranamente inhibidores mTOR, con o sin cidofovir [16, 17]. Sin embargo aún no hay descrita una estrategia profiláctica efectiva, únicamente hay un estudio con quinolonas [18], las cuales no demostraron reducción en la viruria, y si incrementan la resistencia bacteriana, en un grupo de pacientes con una alta prevalencia de infecciones piógenas; por lo que faltan más estudios al respecto.

La tasa de reactivación de CMV en los pacientes con estrategia de terapia anticipada fue menor que la reportada en otras series, a pesar de utilizar un punto de corte de carga viral más bajo (cualquier carga viral detectable) [19], encontrando que estos pacientes tenían mayor riesgo de infecciones clínicamente significativas. En un estudio aleatorizado se encontró una menor tasa de pérdida del injerto en los pacientes con profilaxis universal [19], sin embargo no se evaluó el desenlace de otras infecciones, y en un meta-análisis

publicado recientemente [20] no se encontró ventaja real de una u otra estrategia (profilaxis vs manejo anticipado), en términos de mortalidad, rechazo e incidencia de otras infecciones. Sin embargo los estudios incluidos tienen un número de pacientes pequeño, que podría subestimar el riesgo, por lo que consideramos, con base en nuestros resultados que podría haber un beneficio de la profilaxis universal en pacientes con riesgo intermedio en los primeros tres meses post-trasplante, que es donde se presentaron el 80% de las reactivaciones, ya que disminuiría no únicamente la infección por CMV (14,5% del total de infecciones), sino el riesgo de infecciones clínicamente significativas. Por otro lado, la profilaxis con valganciclovir en este grupo de pacientes, también nos permitiría reducir las infecciones por herpes virus que se presentaron en los primeros 90 días post-trasplante (3,5% del total de infecciones).

Hay un pequeño porcentaje adicional (3,4%) de infecciones por herpes zoster que se presentaron después de los 90 días post-trasplante. En este grupo de pacientes, podría tener alguna utilidad la aplicación dentro del esquema de vacunación pre-trasplante, de la vacuna para herpes zoster, sin embargo no hay datos en menores de 50 años y se deben esperar estudios sobre la inmunogenicidad y beneficios en este grupo particular de pacientes [21]. Además se encuentra en desarrollo una vacuna basada en la glicoproteína E del VVZ con un adyuvante, la cual ha demostrado en estudios fase 3 eficacia clínica (97,2%) y seguridad en adultos mayores de 50 años [22], y en estudios en pacientes inmunosuprimidos (VIH y receptores de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos) ha demostrado seguridad e inmunogenicidad [23, 24], por lo que sería una opción a contemplar en el futuro en pacientes con trasplante de órgano sólido.

Los dos casos de NIC asociados a VPH fueron en mujeres jóvenes (24 y 36 años). A todas las pacientes dentro del tamizaje pre-trasplante, se les realiza citología cervicovaginal, la cual debe ser negativa para que la paciente se

considere apta para llevar a trasplante. Consideramos que se debe optimizar la vacunación para VPH en el período pre-trasplante en pacientes que cumplan los criterios aprobados internacionalmente [25] y resalta la necesidad de la vacunación universal en el largo plazo para evitar este tipo de complicaciones.

Otras vacunas a considerar que pueden generar impacto en pacientes con trasplante de órgano sólido, dada la reducción de infecciones respiratorias severas, son la de Neumococo e Influenza [26]. Sin embargo en este grupo de pacientes, a diferencia de otros tipos de inmunosupresión (VIH), no se ha demostrado que aplicar una dosis de vacuna conjugada previa a la polisacárida potencie la inmunogenicidad [27], por lo que dentro del esquema de vacunación pre-trasplante recomendado se encuentran dos dosis de vacuna polisacárida separadas por 5 años [26]; y una dosis anual de influenza.

De las infecciones asociadas al cuidado de la salud de nuestra serie, la mayoría (70,3%) corresponde a infecciones del sitio operatorio; a pesar de que podrían considerarse prevenibles, nuestra prevalencia asociada al procedimiento del trasplante (6,7%) es considerablemente menor a la reportada en la literatura (13 a 15%, en Brasil y Estados Unidos) [28, 29], lo cual podría estar relacionado a una estricta adherencia al esquema de profilaxis establecido, a razones técnicas del procedimiento *per se*, así como a un uso apropiado de medidas de prevención antes y después del procedimiento. En un estudio donde evaluaron la prevalencia y factores de riesgo para ISO [29], los factores de riesgo encontrados fueron en su mayoría no modificables (obesidad, diabetes mellitus, transfusión en el procedimiento y uréteres delgados) y los únicos factores modificables fueron la inducción con timoglobulina, que aumentaba el riesgo y la profilaxis prequirúrgica con amikacina, que era un factor protector. Dentro de las estrategias adicionales, como la decolonización de portadores de *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente (MRSA), consideramos que no generaría un efecto importante en nuestra población, dada la baja prevalencia de MRSA (solo hubo un caso).

Habría que evaluar la utilidad del baño prequirúrgico y la termorregulación en este grupo específico de pacientes.

La alta prevalencia de IVU es explicada por las condiciones del paciente con trasplante renal *per se*, la alteración anatómica de la vía urinaria y la exposición a inmunosupresión, por lo que no hay una estrategia que nos permita prevenir su desarrollo. Sin embargo hay también una alta prevalencia de bacteriuria asintomática (BA), que en nuestra serie de pacientes siempre fue tratada. Se ha demostrado en varias publicaciones la asociación de BA con el mayor riesgo de IVU sintomática, pielonefritis del injerto y rechazo [30], sin embargo aún no es claro el beneficio de tratar estos pacientes vs una vigilancia estrecha. Se ha observado una tendencia a mayor riesgo de IVU sintomática en los pacientes que recibían manejo de la BA [31], además de un aumento en la resistencia bacteriana, por lo que este tema puede ser objetivo de futuros estudios.

La suma de los factores que contribuyen al riesgo para el desarrollo de infecciones se denomina estado neto de inmunosupresión. Los principales determinantes son la dosis, duración y secuencia de la inmunosupresión, sin embargo otros factores son la presencia de catéteres y drenes, la isquemia tisular, las colecciones post-operatorias, los déficits inmunitarios de base (diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, etc.), la disfunción orgánica, exposiciones antimicrobianas y trastornos metabólicos; además está el papel de ciertas infecciones virales sobre el estado inmunitario, por la alteración en la presentación de antígenos, la maduración de células dendríticas y la movilización de leucocitos, lo cual está mejor documentado en infecciones por CMV, y, como se mencionó previamente, en nuestro estudio encontramos su efecto sobre la incidencia de infecciones clínicamente significativas. Un problema importante en el escenario de trasplante es que este estado de inmunosupresión es difícil de medir y varía constantemente en el curso de la evolución del paciente. En nuestro estudio no se pudo identificar un factor

específico de este estado que predijera un incremento en el riesgo de infección clínicamente significativa, aunque sí en el riesgo de infección general. Por lo tanto, la recomendación posible es que se sigan estrechamente los pacientes inmunosuprimidos y se optimicen todas las estrategias de prevención (antimicrobianos, seguimiento, vacunación, etc.) que puedan disminuir el riesgo de infección. El papel de la inmunosupresión en el riesgo de la presentación de complicaciones infecciosas se ha demostrado en varias publicaciones; en 159 pacientes trasplantados entre el 2003 y 2005, en Sevilla (España) [32], utilizaron una definición de infección similar a la nuestra, encontrando una prevalencia menor (53,5%). Dentro del análisis de factores de riesgo encontraron la enfermedad poliquística renal, las complicaciones médico quirúrgicas y los episodios de rechazo. Probablemente la enfermedad poliquística renal, que en nuestro estudio (nefropatía congénita) fue una tendencia en los factores para cualquier infección, se explica por la mayor predisposición a episodios de IVU, la cual es la infección más prevalente en trasplante renal. Las complicaciones médico quirúrgicas, a pesar de que no está clara la definición, podrían explicar un aumento de las ISO, por manipulación y hematomas en el lecho quirúrgico que faciliten el desarrollo de infecciones a este nivel, sin embargo este factor no fue evaluado en nuestro estudio. Los episodios de rechazo explican el aumento en el riesgo de infecciones, por lo necesidad de someter a los pacientes a esquema de mayor inmunosupresión, en nuestro estudio encontramos una tendencia con la presencia de rechazos subclínicos. En el estudio de *Jamil et al* [33], en 1999, también encontraron los episodios de rechazo, por la exposición a un mayor nivel de inmunosupresión, como un factor de riesgo para las complicaciones infecciosas. En nuestra serie la mayoría de los episodios fueron categorizados como leves a moderados (Banff borderline, 1a y 1b), por la detección temprana por medio de la realización de biopsia por protocolo, y eso explica la baja tasa de pérdida del injerto en nuestra serie (un caso), comparado con otras series, donde la tasa es hasta del 3,5% (Irán) [10], por otro lado este abordaje expone al paciente a un esquema de inmunosupresión más agresivo, de forma

temprana, aumentando el riesgo de infección, lo que explicaría la mayor prevalencia de infección encontrada en nuestra serie. De los medicamentos usados para el rechazo la que demostró aumentar el riesgo de infección en el análisis univariado fueron los pulsos de metil-prednisolona, sin embargo este efecto no se mantuvo en el análisis multivariado, probablemente porque independientemente del medicamento usado, el factor real es el rechazo por sí mismo; aunque en otros estudios, como el de *de Sousa* en Brasil, si encontró la metil-prednisolona, así como la timoglobulina, inhibidores de CD3 y mofetil micofenolato, como factores independientes [4]. En otro estudio la inmunosupresión excesiva, definida como dosis elevadas o niveles séricos de inmunosupresores elevados, también se asoció con un mayor riesgo de infecciones [34], este efecto no se pudo demostrar en nuestro estudio al no disponer de niveles séricos con cada episodio infeccioso, sin embargo la dosis media de prednisolona asociada a los episodios de infección se encontraba dentro del rango inmunosupresor.

La incidencia de infecciones, además de la inmunosupresión farmacológica, es el resultado de la interacción de múltiples factores. Dentro de los factores de riesgo descritos en la literatura están la edad, el sexo femenino, la causa de la nefropatía, que el donante sea cadavérico, el mayor tiempo en diálisis pre-trasplante, las serologías pre-trasplante para hepatitis B (HBV), hepatitis C (HCV) y citomegalovirus (CMV), HLA haploidentico, la presencia de un catéter doble J o stent urinario, los medicamentos inmunosupresores, episodios de rechazo y las complicaciones médico-quirúrgicas [4, 6, 7, 32, 35]. En otro estudio se describieron como factores de riesgo para infecciones con requerimiento de manejo intrahospitalario el lupus eritematoso sistémico, el antecedente de cáncer, el trasplante renal previo, la historia de terapia anti-rechazo [33] y la albúmina sérica basal  $< 3,5$  mg/dL [7, 36]. Dentro de los factores asociados al donante cadavérico, la presión arterial media (PAM)  $< 70$  mmHg y un índice de resistencia vascular periférica  $< 1200$  dinas  $\times$  s/cm<sup>5</sup>  $\times$  m<sup>2</sup>, como marcadores de hipoperfusión, se asociaron con mayor tasa de

infecciones en el receptor [37]. Además se describieron como factores protectores la presencia de dislipidemia y la nefropatía de etiología desconocida [35]. De todos estos factores descritos, en nuestro estudio encontramos para cualquier infección el sexo masculino como factor protector, explicado por el mayor riesgo de IVU (la infección más prevalente) en mujeres; y como factores de riesgo la edad mayor de 50 años, atribuible a las comorbilidades y la inmunosenescencia, y la exposición a micofenolato sódico; y en infecciones clínicamente severas además del sexo masculino como factor protector, se encontraron como factores de riesgo la edad y la infección por CMV, cuya fisiopatología como causa de infecciones se explicó previamente, y la tendencia de los rechazos subclínicos, ya mencionada.

La mortalidad de nuestra serie fue baja (4,8%), comparado con otras series donde la mortalidad es hasta del hasta 7,9 % en Brasil [4] y 9,2% a un año de seguimiento en India [38]. En las series donde esta reportada la mortalidad, y en una donde se evaluaron las infecciones que requirieron ingreso a UCI las causas son muy similares a las nuestras: infecciones piógenas, principalmente con bacteriemia secundaria, enfermedad severa por CMV y aspergilosis invasiva [10, 39]. Aparte de la infección por CMV, que ocurrió en un paciente con riesgo intermedio, bajo la estrategia de terapia anticipada, sin evidencia previa de viremia, las demás infecciones con mortalidad serían no prevenibles, concluyendo que el abordaje de infecciones piógenas en este grupo de pacientes debe ser más agresiva, con implementación de todas las herramientas diagnósticas disponibles y un manejo empírico amplio, orientado a la microbiología de cada institución. Los estudios como este, donde se evalúan los desenlaces de estos pacientes nos permiten modificar protocolos y estrategias de abordaje, con el propósito de mejorar globalmente las tasas de infección y la morbi-mortalidad implícita.

Las limitaciones de nuestro estudio son las atribuibles a un estudio retrospectivo, lo que puede generar sesgos en el análisis de factores de

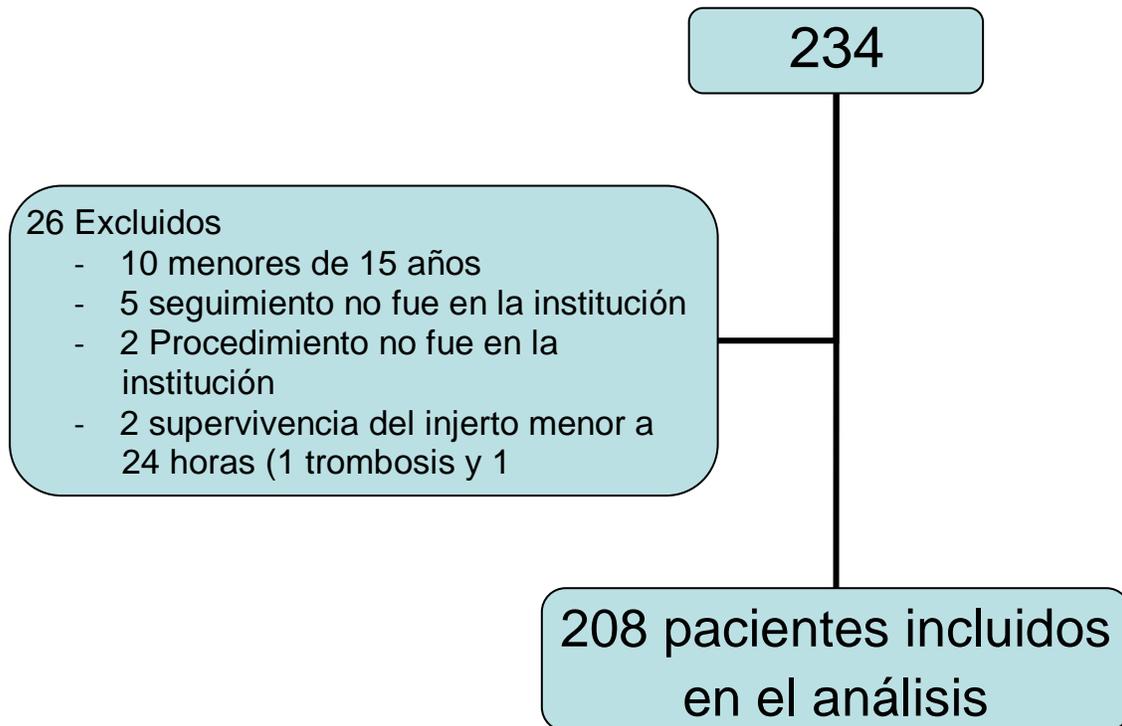
riesgo. Se analizó toda la población trasplantada en total, sin embargo cabe resaltar que con el transcurso de los años, desde el inicio del programa hasta el día de hoy, hemos tenido aprendizaje de experiencias propias y estudios publicados, que modifican algunas conductas, estos cambios no pueden ser adecuadamente cuantificados. A pesar de que es una muestra considerable comparada con las previamente publicadas, es la experiencia de un solo programa, con un protocolo establecido de manejo y con población “cautiva”, lo que nos impide analizar el efecto de variaciones en el protocolo, sería interesante extender este estudio a otros centros de Colombia, para poder extrapolar los resultados.

Declaramos no tener conflicto de intereses.



## Anexos:

Figura 1. Flujo de pacientes incluidos en el estudio.



**Tabla 1.** Características de los pacientes incluidos en el estudio

<b>Tabla 1. Características generales (n= 208)</b>			
<b>Característica</b>		<b>%</b>	<b>n</b>
<b>Genero</b>	Femenino	38,5	80
	Masculino	61,5	128
<b>Edad (promedio en años y rango)</b>		45 años (15 - 78)	
<b>Comorbilidades</b>	Hipertensión arterial	85,1	177
	Diabetes mellitus	16,3	34
	Dislipidemia	18,3	38
	Enfermedad coronaria	10,1	21
	Enfermedad vascular periférica	2,9	6
	Carcinoma de piel	0,5	1
	Neoplasia de órgano sólido	1,0	2
	Neoplasia hematológica	0	0
<b>Tabaquismo previo</b>	Si	18,75	39
<b>Etiología de la nefropatía</b>	Hipertensiva	10,1	21
	Diabética	14,9	31
	Lúpica	4,8	10
	congénita	9,6	20
	Riñones poliquísticos	65	13
	Otra	29,3	61
	Glomerulonefritis	44,3	27
	Esclerosis focal y segmentaria	14,8	9
<b>Diálisis previa</b>	Nefropatía IgA	19,7	12
	Idiopática	31,3	65
	Prediálisis	12,98	27
	Hemodiálisis	65,75	119
	Diálisis peritoneal	34,25	62
<b>Tiempo en diálisis (promedio en días y rango)</b>		1230 días (2 - 6469)	
<b>Exposición a inmunosupresión previa</b>	Si	10,58	22

**Tabla 2.** Distribución de los episodios infecciosos

<b>Tabla 2. Distribución de los episodios infecciosos</b>				
<b>Sistema comprometido</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>IACS</b>	<b>%</b>
<b>Genitourinario</b>	<b>104</b>	<b>35,0</b>	1	1,0
IVU o bacteriuria asintomática	74	71,6	1	100
Nefropatía por BKV	21	20,2		
Epididimitis o prostatitis	3	2,9		
Infección por VPH	2	1,9		
Otra	4	3,8		
<b>Piel y tejidos blandos</b>	<b>61</b>	<b>20,5</b>	19	31,1
Infecciones por herpes virus (herpes zoster, herpes simplex)	21	34,4		
ISO superficial o profunda	18	29,5	18	94,7
Celulitis y abscesos cutáneos	12	19,7		
Infección odontogénica	5	8,2		
Micobacteriosis cutánea ( <i>M. chelonae</i> )	1	1,6		
Esporotricosis cutánea	1	1,6		
Otra	3	4,9	1	5,6
<b>Sistémico</b>	<b>49</b>	<b>16,5</b>		
Infección por CMV asintomática	43	87,8		
Enfermedad por CMV (síntomas sin órgano blanco)	4	8,2		
Histoplasmosis diseminada	1	2,0		
Tuberculosis diseminada	1	2,0		
<b>Gastrointestinal</b>	<b>33</b>	<b>11,1</b>	1	3,0
Amebiasis	17	51,5	1	100
Enfermedad por CMV (Pancreatitis, hepatitis, ileitis y colitis)	8	24,2		
Candidiasis (Oral y esofágica)	3	9,1		
Otras (Disentería, giardiasis, colitis bacteriana y peritonitis primaria)	5	15,2		
<b>Respiratorio</b>	<b>30</b>	<b>10,1</b>	6	20
Neumonía adquirida en la comunidad	14	46,7		
Neumonía nosocomial	6	20	6	100
Infecciones del tracto respiratorio superior	6	20		

Sinusitis aguda	3	10		
Aspergilosis invasiva	1	3,3		
<b>Intra-abdominal</b>	<b>11</b>	<b>3,7</b>	8	72,7
ISO órgano/espacio (Absceso)	8	72,7	8	100
Colección peri-injerto o intra-abdominal	2	18,2		
Peritonitis primaria	1	9,1		
<b>Torrente sanguíneo (Bacteriemias primarias)</b>	<b>6</b>	<b>2,0</b>	2	33,3
<b>Otro</b>	<b>3</b>	<b>1,0</b>		
Infección por parvovirus	1	33,3		
Mastoiditis crónica	1	33,3		
PTLD	1	33,3		
<b>Total</b>	<b>297</b>	<b>100,0</b>	<b>37</b>	<b>12,5</b>

**Tabla 3.** Distribución de los agentes etiológicos

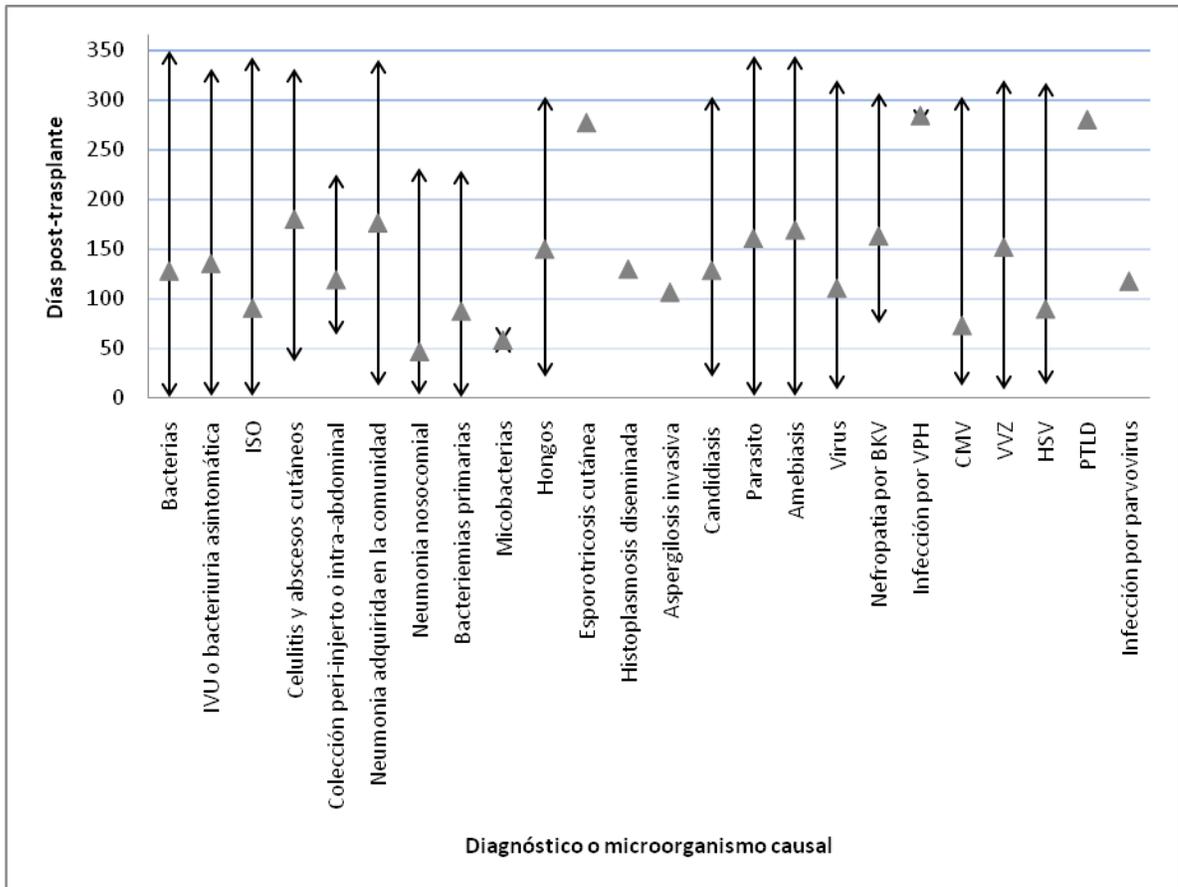
<b>Tabla 3. Etiología de las infecciones</b>		
<b>Microorganismo</b>	<b>Total</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Bacterias</b>	<b>123</b>	<b>41,4</b>
<b>BGN</b>	<b>98</b>	<b>79,7</b>
<i>Escherichia coli</i>	63	64,3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10	10,2
<i>Enterobacter spp.</i>	5	5,1
<i>Morganella morganii</i>	3	3,1
<i>Proteus spp.</i>	3	3,1
<i>Citrobacter freundii</i>	1	1,0
<i>Serratia liquefaciens</i>	1	1,0
<i>Salmonella spp.</i>	1	1,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6	6,1
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	2	2,0
BGN (gram)	3	3,1
<b>CGP</b>	<b>21</b>	<b>17,1</b>
<i>Staphylococcus coagulasa</i> negativo	7	33,3
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	23,8
<i>Enterococcus spp.</i>	5	23,8
<i>Streptococcus viridans</i>	3	14,3
<i>Granulicatella adiacens</i>	1	4,8
<b>Otras</b>	<b>2</b>	<b>1,6</b>
<i>Gardnerella vaginalis</i>	2	100,0
<b>Micobacterias</b>	<b>2</b>	<b>1,6</b>
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1	50,0
<i>Mycobacterium chelonae</i>	1	50,0
<b>Virus</b>	<b>100</b>	<b>33,7</b>
CMV	55	55,0

BKV	20	20,0
VVZ	15	15,0
HSV	6	6,0
VPH	2	2,0
Parvovirus B19	1	1,0
VEB	1	1,0
<b>Parásito</b>	<b>21</b>	<b>7,1</b>
<i>Entamoeba histolytica</i>	19	90,5
<i>Giardia duodenalis</i>	1	4,8
<i>Trichomona hominis</i>	1	4,8
<b>Hongo</b>	<b>6</b>	<b>2,0</b>
<i>Candida spp.</i>	3	50,0
<i>Sporothrix schenkii</i>	1	16,7
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1	16,7
<i>Histoplasma capsulatum</i>	1	16,7
<b>Sin aislamiento</b>	<b>63</b>	<b>21,2</b>
<b>Más de un microorganismo</b>	<b>14</b>	<b>4,7</b>
<b>Total</b>	<b>313</b>	<b>100,0</b>

\* VVZ: Virus de varicela zoster, HSV: Virus de herpes simplex

<sup>1</sup> Hay 313 aislamientos en total, porque tuvimos 14 casos de infecciones por más de un microorganismo, dos de ellas por 3 microorganismos aislados

**Figura 2.** Comportamiento temporal de las complicaciones infecciosas.



**Tabla 4.** Modelo de factores de riesgo de cualquier infección

<b>Tabla 4. Factores de riesgo para cualquier infección</b>					
<b>Factor</b>	<b>Análisis univariado</b>		<b>Análisis multivariado</b>		
	<b>OR</b>	<b>IC95%</b>	<b>OR</b>	<b>IC95%</b>	<b>P</b>
Masculino	<b>0,48</b>	<b>0,23 – 0,96</b>	<b>0,45</b>	<b>0,22 – 0,91</b>	<b>0,019</b>
Congénita	4,01	0,9 - 17,87	3,75	0,78 – 17,82	0,087
Micofenolato sódico	<b>2,26</b>	<b>1,12 - 4,55</b>	<b>2,22</b>	<b>1,06 – 4,67</b>	<b>0,024</b>
Receptor mayor de 50 años	1,92	0,99 - 3,72	<b>2,17</b>	<b>1,07 – 4,36</b>	<b>0,033</b>
CMV donante +	2,19	0,93 - 5,16	2,39	0,93 – 6,11	0,067
Inhibidores mTOR	1,8	0,88 - 3,57	1,19	0,55 – 2,58	0,92

**Tabla 5.** Modelo de factores de riesgo de infección clínicamente significativa

<b>Tabla 5. Factores de riesgo infecciones clínicamente significativas</b>					
<b>Factor</b>	<b>Análisis univariado</b>		<b>Análisis multivariado</b>		
	<b>OR</b>	<b>IC95%</b>	<b>OR</b>	<b>IC95%</b>	<b>P</b>
<b>Sexo masculino</b>	<b>0,41</b>	<b>0,22 -0,76</b>	<b>0,37</b>	<b>0.2 – 0,71</b>	<b>0,003</b>
Edad receptor > 50 años	1,82	0,99 – 3,36	<b>2,4</b>	<b>1,25 – 4,6</b>	<b>0,008</b>
<b>Inmunosupresión pre-trasplante</b>	<b>2,7</b>	<b>0,96 – 7,90</b>	2,39	0,8 – 7,13	0,117
Riesgo CMV alto (D+/R-)	2,82	0,86 - 9,33	3,09	0,82 – 11,73	0,09
<b>Rechazo subclínico</b>	<b>2,73</b>	<b>1,35 – 5,65</b>	2,22	0,99 – 4,98	0,054
Micofenolato sódico	1,68	0,94 – 3,05	1,48	0,78 – 2,82	0,23
<b>Metil prednisolona</b>	<b>2,34</b>	<b>1,19-4,68</b>	1,44	0,60 – 3,44	0,4
<b>Infección por CMV</b>	<b>3,36</b>	<b>1,34 – 9,18</b>	<b>2,9</b>	<b>1,12 – 7,50</b>	<b>0,028</b>



## Bibliografía

1. *INFORME ANUAL RED DE DONACIÓN Y TRASPLANTES*. Instituto Nacional de Salud, 2013.
2. Simon, D.M. and S. Levin, *Infectious complications of solid organ transplantations*. *Infect Dis Clin North Am*, 2001. **15**(2): p. 521-49.
3. Ahern, M.J., H. Comite, and V.T. Andriole, *Infectious complications associated with renal transplantation: an analysis of risk factors*. *Yale J Biol Med*, 1978. **51**(5): p. 513-25.
4. Sousa, S.R., et al., *[Incidence of infectious complications and their risk factors in the first year after renal transplantation]*. *J Bras Nefrol*, 2010. **32**(1): p. 75-82.
5. Veroux, M., et al., *Infective complications in renal allograft recipients: epidemiology and outcome*. *Transplant Proc*, 2008. **40**(6): p. 1873-6.
6. Ak, O., et al., *Infections in renal transplant patients: risk factors and infectious agents*. *Transplant Proc*, 2013. **45**(3): p. 944-8.
7. Alangaden, G.J., et al., *Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors*. *Clin Transplant*, 2006. **20**(4): p. 401-9.
8. Mangram, A.J., et al., *Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999*. *Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee*. *Am J Infect Control*, 1999. **27**(2): p. 97-132; quiz 133-4; discussion 96.
9. De Pauw, B., et al., *Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group*. *Clin Infect Dis*, 2008. **46**(12): p. 1813-21.

10. Pourmand, G., et al., *Infectious complications after kidney transplantation: a single-center experience*. *Transpl Infect Dis*, 2007. **9**(4): p. 302-9.
11. Kosmadakis, G., et al., *Infectious complications in the first year post renal transplantation*. *Transplant Proc*, 2013. **45**(4): p. 1579-83.
12. Batista, M.V., et al., *Endemic and opportunistic infections in Brazilian solid organ transplant recipients*. *Trop Med Int Health*, 2011. **16**(9): p. 1134-42.
13. Munoz, P., C. Rodriguez, and E. Bouza, *Mycobacterium tuberculosis infection in recipients of solid organ transplants*. *Clin Infect Dis*, 2005. **40**(4): p. 581-7.
14. Moon, S.M., et al., *Living donor and recipient screening for latent tuberculosis infection by tuberculin skin test and interferon-gamma releasing assay in a country with an intermediate burden of tuberculosis*. *J Infect Chemother*, 2013. **19**(5): p. 1009-13.
15. Abdelsalam, N.F., et al., *Occurrence of the polyomavirus among kidney transplant recipients: a single-center study*. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2014. **25**(2): p. 285-93.
16. Kuten, S.A., et al., *Observations on the use of cidofovir for BK virus infection in renal transplantation*. *Transpl Infect Dis*, 2014. **16**(6): p. 975-83.
17. Jacobi, J., et al., *BK viremia and polyomavirus nephropathy in 352 kidney transplants; risk factors and potential role of mTOR inhibition*. *BMC Nephrol*, 2013. **14**: p. 207.
18. Knoll, G.A., et al., *Levofloxacin for BK virus prophylaxis following kidney transplantation: a randomized clinical trial*. *JAMA*, 2014. **312**(20): p. 2106-14.
19. Witzke, O., et al., *Valganciclovir prophylaxis versus preemptive therapy in cytomegalovirus-positive renal allograft recipients: 1-year results of a randomized clinical trial*. *Transplantation*, 2012. **93**(1): p. 61-8.
20. Owers, D.S., et al., *Pre-emptive treatment for cytomegalovirus viraemia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013. **2**: p. CD005133.
21. Kumar, D., *Immunizations following solid-organ transplantation*. *Curr Opin Infect Dis*, 2014. **27**(4): p. 329-35.
22. Lal, H., et al., *Efficacy of an Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine in Older Adults*. *N Engl J Med*, 2015.

23. Berkowitz, E.M., et al., *Safety and immunogenicity of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in HIV-infected adults: a phase 1/2a randomized, placebo-controlled study*. J Infect Dis, 2015. **211**(8): p. 1279-87.
24. Stadtmauer, E.A., et al., *A phase 1/2 study of an adjuvanted varicella-zoster virus subunit vaccine in autologous hematopoietic cell transplant recipients*. Blood, 2014. **124**(19): p. 2921-9.
25. Petrosky, E., et al., *Use of 9-Valent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine: Updated HPV Vaccination Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2015. **64**(11): p. 300-4.
26. Rubin, L.G., et al., *2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host*. Clin Infect Dis, 2014. **58**(3): p. 309-18.
27. Tobudic, S., et al., *Randomized, single blind, controlled trial to evaluate the prime-boost strategy for pneumococcal vaccination in renal transplant recipients*. PLoS One, 2012. **7**(9): p. e46133.
28. Harris, A.D., et al., *Surgical site infection after renal transplantation*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2015. **36**(4): p. 417-23.
29. Freire, M.P., et al., *Amikacin prophylaxis and risk factors for surgical site infection after kidney transplantation*. Transplantation, 2015. **99**(3): p. 521-7.
30. Singh, R., S.E. Geerlings, and F.J. Bemelman, *Asymptomatic bacteriuria and urinary tract infections among renal allograft recipients*. Curr Opin Infect Dis, 2015. **28**(1): p. 112-6.
31. Green, H., et al., *Consequences of treated versus untreated asymptomatic bacteriuria in the first year following kidney transplantation: retrospective observational study*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2013. **32**(1): p. 127-31.
32. Garcia-Prado, M.E., et al., *[Infectious complications in 159 consecutive kidney transplant recipients]*. Enferm Infecc Microbiol Clin, 2009. **27**(1): p. 22-7.
33. Jamil, B., et al., *Impact of acute rejection therapy on infections and malignancies in renal transplant recipients*. Transplantation, 1999. **68**(10): p. 1597-603.
34. Sanders-Pinheiro, H., et al., *Excessive immunosuppression in kidney transplant patients: prevalence and outcomes*. Transplant Proc, 2012. **44**(8): p. 2381-3.
35. Snyder, J.J., et al., *Rates of first infection following kidney transplant in the United States*. Kidney Int, 2009. **75**(3): p. 317-26.
36. Valdez-Ortiz, R., et al., *Risk factors for infections requiring hospitalization in renal transplant recipients: a cohort study*. Int J Infect Dis, 2011. **15**(3): p. e188-96.

37. Zukowski, M., et al., *Risk factors for septic complications in kidney transplant recipients*. Transplant Proc, 2009. **41**(8): p. 3043-5.
38. Prakash, J., et al., *Causes of death in renal transplant recipients with functioning allograft*. Indian J Nephrol, 2012. **22**(4): p. 264-8.
39. Mouloudi, E., et al., *Infections related to renal transplantation requiring intensive care admission: a 20-year study*. Transplant Proc, 2012. **44**(9): p. 2721-3.