



IRB EN PACIENTE TRASPLANTADO RENAL

Dra. Victoria Frantchez

Dra. Elisa Cabeza

Dr. Jorge Narvaez

Dra. Sara Hernández

Mapa de ruta:

Historia clínica

Introducción

Factores de Riesgo

Cronología de las infecciones

Etiologías: Bacteriana, Fúngica, Viral

Enfoque diagnóstico

Probable tratamiento.

Historia Clínica:

SM, 37 años.

AP:

Tabaquista, HTA

ERC secundario a nefroptosis, TSR 1997- 2000.

1er trasplante año 2000.

HD 2015-2021

2do trasplante 27/6/2021, alto riesgo inmunológico (CMV+/, timoglobulina), sin eventos de rechazo.

Inmunosupresión actual: tacrolimus (Fkinemia:5.1) , micofenolato y prednisona.

Status vacunal: Completo

EA:

1ra consulta: A 7 meses de TR inicia con cuadro clínico de 3 semanas de evolución de síntomas respiratorios altos y bajos dados por tos con expectoración mucosa, rinorrea y odinofagia por lo que consulto. Sin insuficiencia respiratoria y con estabilidad hemodinamicamente, ingresa a sala: etiología: TC de tórax: sin alteraciones, bacteriológico expectoración: directo cocos gram+ en cadena, cultivo negativo. Con planteo de IRB en paciente inmunosuprimido, cumplió 5 tratamiento antimicrobiano y se va de alta.

2da consulta: 5 días después de alta por persistencia de sintomatología respiratoria predominantemente alta que asocia registros febriles de hasta 39°C.

EF:

Buen estado general, Qsofa: 0. lucido, vigil, bien hidratado y perfundido. MAV + bilateral con estertores crepitantes bibasales, SatO2: 95% VEA.

Con Planteo de IRB en paciente inmunosuprimido ingresa a sanatorio para estudio y valoración.

- ¿Esta de acuerdo con la indicación de ingreso del paciente?
- ¿Cual seria su primer planteo diagnóstico y como lo relaciona con el nivel de inmunosupresión actual del paciente?
- ¿Como avanzaría en el diagnóstico etiológico de la IRB??
- ¿Si no logra aislamiento microbiológico, que conducta tomaría??

PC ingreso:

PCR: 176.9

Leucos: 18040 N:16180 Linfopenia:580

Crea: 3.45 (crea habitual:3.0) Azo: 115 Na:140 K:4.8

Ex orina: sin elementos de infección. UC sin desarrollo.

TC tórax: Opacidades nodulares de densidad de vidrio deslustrado a nivel del LSI, consolidación parenquimatosa con broncograma aéreo a nivel del segmento basal anterior de LID. No se realizo TC senos paranasales.

SARS COV 2 negativo.

Inicio de tratamiento empírico con piperacilina tazobactam + Trimetoprim sulfametoxazol al ingreso, en sala se adiciona Moxifloxacina.

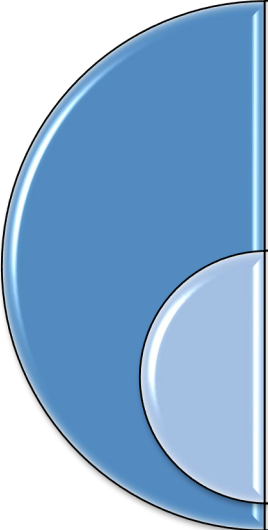
1/4/22: FBC/LBA:

D: no observa bacterias ni PMN.

CHLA: ZN – GX – Cultivo: Pendiente

Micológico: IFD/PCP:Negativo, Cultivo Negativo.

GMN: 0.32



Paciente con buena evolución clínica con descenso de reactantes de fase aguda así como leucocitosis y neutrofilia, mejoría sintomática respiratoria.

Cumplido 14 días de plan empírico, switch Vo con amoxicilina sulbactam + Doxiciclina a completar 21 días.

Introducción: Infecciones en paciente trasplantado:

A medida que han mejorado los agentes inmunosupresores y la supervivencia del injerto, la **infección** y la malignidad se han convertido en las principales barreras para la supervivencia libre de enfermedad después del trasplante de órganos.



- La prevención de infecciones es la clave para obtener excelentes resultados.
- La evaluación pretrasplante proporciona los datos necesarios para un programa individualizado de vacunación, profilaxis y vigilancia en los receptores de trasplantes

Las posibles etiologías de infección en estos pacientes son diversas, incluidas enfermedades bacterianas y virales comunes adquiridas en la comunidad e infecciones oportunistas poco comunes de importancia clínica solo en huéspedes inmunocomprometidos.

Los procesos pulmonares pueden progresar rápidamente y pueden constituir emergencias médicas. Estos incluyen infecciones debidas a:

- *Pneumocystis jirovecii* (anteriormente *P. carinii*)
- *Nocardia asteroides*
- *Aspergillus* spp
- *Cryptococcus neoformans*
- CMV, *Virus varicela-zoster*
- Virus respiratorios adquiridos en la comunidad (*influenza*, *virus sincitial respiratorio*, síndrome respiratorio agudo severo por SARS COV 2)
- *Legionella* spp.

La respuesta inflamatoria asociada con la invasión microbiana se ve afectada por la terapia inmunosupresora, lo que da como resultado una disminución de los síntomas y signos clínicos y radiológicos silenciados.

- La fiebre no es un predictor sensible ni específico de infección.
- Hasta el 40% de las infecciones no causan fiebre (especialmente las infecciones fúngicas) y hasta el 22% de las fiebres no son de origen infeccioso.
- Las infecciones suelen estar avanzadas (diseminadas) en el momento de la presentación clínica.

- Impact of solid organ transplantation and immunosuppression on fever, leukocytosis, and physiologic response during bacterial and fungal infections, R G Sawyer, et al, Clin Transplant, 1999 Jun;13(3):260-5. doi: 10.1034/j.1399-0012.1999.130307.x.
- Interactions between anti-infective agents and immunosuppressants-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice, Tracy Sparkers, et al, Clin Transplant, . 2019 Sep;33(9):e13510. doi: 10.1111/ctr.13510. Epub 2019 Apr 23.

La elección de los regímenes antimicrobianos suele ser más compleja que en otros pacientes debido a la urgencia de la terapia y la frecuencia de las toxicidades e interacciones farmacológicas, de ahí la importancia de seguir pautas previamente establecidas.

La resistencia a los antimicrobianos aumenta en huéspedes inmunocomprometidos y debe tenerse en cuenta al elegir los regímenes antimicrobianos.

- Impact of solid organ transplantation and immunosuppression on fever, leukocytosis, and physiologic response during bacterial and fungal infections, R G Sawyer, et al, Clin Transplant, 1999 Jun;13(3):260-5. doi: 10.1034/j.1399-0012.1999.130307.x.
- Interactions between anti-infective agents and immunosuppressants-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice, Tracy Sparkers, et al, Clin Transplant, . 2019 Sep;33(9):e13510. doi: 10.1111/ctr.13510. Epub 2019 Apr 23.

RIESGO DE INFECCION:

El riesgo de infección en el paciente trasplantado de órganos está determinado por la sinergia entre dos factores:



Las exposiciones epidemiológicas del individuo y el "estado neto de inmunosupresión".

Otros factores que contribuyen a la susceptibilidad del individuo (o resistencia) a la infección:

- **Exposiciones epidemiológicas: anamnesis contactos recientes y remotos.**
- **Patógenos adquiridos en la comunidad**
- **Reactivación de infecciones**
- **Infecciones nosocomiales**
- **Infecciones derivadas de donantes**

Factores de riesgo para IRB en paciente trasplantado renal:

- Sexo femenino
- Alteraciones metabólicas: Uremia, malnutrición, DM
- Tratamientos inmunosupresores previos recibidos.
- Inmunodeficiencias subyacentes: enf, autoinmunes sistémicas, hipogammaglobulinemia, HIV, etc.
- Linfopenia
- Administración de OKT3 o anticuerpos antilinfocíticos, la intensificación de la inmunosupresión por rechazo y el uso de tacrolimus y micofenolato de mofetilo frente a ciclosporina y azatioprina es factor de riesgo para infección por tuberculosis.
- Frente a CMV a un receptor seronegativo (D+/R-) constituye el principal factor de riesgo de enfermedad por CMV.

Nosocomial, técnicas (donante o receptor)

< 1 mes

- Infección por gérmenes resistentes a antibióticos (SAMR, ERV, Candida no albicans)
- Aspiración
- Infección del catéter
- Infección de la herida quirúrgica
- Fuga o isquemia anastomótica
- Infección por clostridium difficile
- Infecciones derivadas del donante (poco comunes): VHS, LCMV, rabia, HIV, virus west nile, trypanosoma cruzi
- Infecciones derivadas del receptor (colonización): pseudomona, aspergillus.

Activación de infecciones latentes

1 – 6 meses

- En presencia de profilaxis para PCP y antiviral (CMV, VHB):
 - Infección por virus BK
 - Infección por Clostridium difficile
 - Infección por VHC
 - Infección por Adenovirus, influenza
 - Infección por Cryptococo neoformans
 - Infección por Micobacterium Tuberculosis
 - Complicaciones de la anastomosis
- En ausencia de profilaxis para PCP y antiviral (CMV, VHB):
 - Infección por Pneumocisti jirovecci
 - Infección por Herpesvirus (CMV, VHS, VVZ, VEB)
 - Infección por VHB
 - Infección por Nocardia, listeria, toxoplasma, strongiloides, leishmania, T. Cruzi

Adquiridas en la comunidad

> 6 meses

- Infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad
- ITU
- Infección por Aspergillus, mucormicosis
- Infección por Nocardia, rhodococcus
- Infecciones virales tardías: CMV, hepatitis (VHC, VHB), encefalitis por VHS,
- Virus Adquiridos en la comunidad (SARS, West nile)
- Infección por poliomavirus JC (LMP)
- Cáncer cutáneo
- Linfoma (PTLD)

CRONOLOGIA DE LA INFECCIÓN POSTRASPLANTE:

Figura 1.- Cronología de infecciones comunes en receptores de trasplante. CMV: citomegalovirus, VEB: virus Epstein barr, VVZ: virus varicela zoster, VHS: virus herpes simple, VHB: virus hepatitis B, VHC: virus hepatitis C, PCP: neumonía por pneumocisti jirovecci, SAMR: Staphilococo aureus metilicilín resistente, ERV: Enterococo resistente a vancomicina, LCMV: coriomeningitis linfocítica, PTLT: síndrome linfoproliferativo postrasplante, LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva. Adaptado de Jay A. Fishman. Infections in solid organ transplant recipients. NEJM 357; 2601-2614, 2007

- Infection in solid-organ transplant recipients, Jay A Fishman, et al, 2007 Dec 20;357(25):2601-14. doi: 10.1056/NEJMra064928.

INFECCIÓN RESPIRATORIA EN TRANSPLANTADO RENAL- SEGÚN TEMPO

Menor a un mes

Caracterizado por infecciones bacterianas nosocomiales - etiología relacionada con colonización previa- infección microorganismos con MDR

Neumonía Aspirativa Neumonía asociada al cuidado de la salud -neumonía asociada al uso de ventilador

1-6 Meses

Reactivación de infecciones latentes; *Nocardia*, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*.

Infecciones fúngicas; *Aspergillus spp*, *Cryptococcus neoformans*, *P jirovecii*- Infecciones parasitarias *Toxoplasma gondii*, *Leishmania spp*, *Strongyloides*, *T cruzi*

Infecciones virales herpes virus (HSV,VZH, CMV- EBV), adenovirus

INFECCION RESPIRATORIA EN TRANSPLANTADO RENAL- SEGÚN TEMPO

Mayor
a 6
Meses

Están en relacionadas a infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad.

Virales: Influenza, Parainfluenza, VCR, Rhinovirus,
Bacterianas ; *S pneumoniae*, *H influenzae*, *M cattarhalis*,
S aureus, *Legionella*, *Nocardia* , *Rhodococcus* ,
Fúngicas; *Aspergillus*, especies de mucor.

Relación entre los defectos en Inmunidad y microorganismo

Neutropenia : Asociada a toxicidad médica, quimioterapia, neoplasias, infecciones virales. Mayor predisposición a infecciones por estafilococos, estreptococos, BGN- hongos

Deficiencias en linfocitos T : Inhibidores calcineurina, inhibidores mTOR, glucocorticoides, neoplasias, reactivación de infecciones virales como VHZ- CMV. Mayor predisposición a infecciones por intracelulares *Listeria monocytogenes*, *Salmonella spp*, *Toxoplasma gondii*, micobacterias, *Cryptococcus*, *Histoplasma capsulatum*, CMV, HHV6, VHZ y virus respiratorios

Deficiencia en linfocitos B : Medicamentos azatriopina, micofenolato, rituximab, glucocorticoides, neoplasias hematológicas (eje leucemia, mieloma). Mayor predisposición a infecciones por microorganismos encapsulados *S. Pneumoniae*, *H.Influenzae*, *N.meningitidis*

Hipocompletenemia- asplenia: Microorganismos encapsulados.

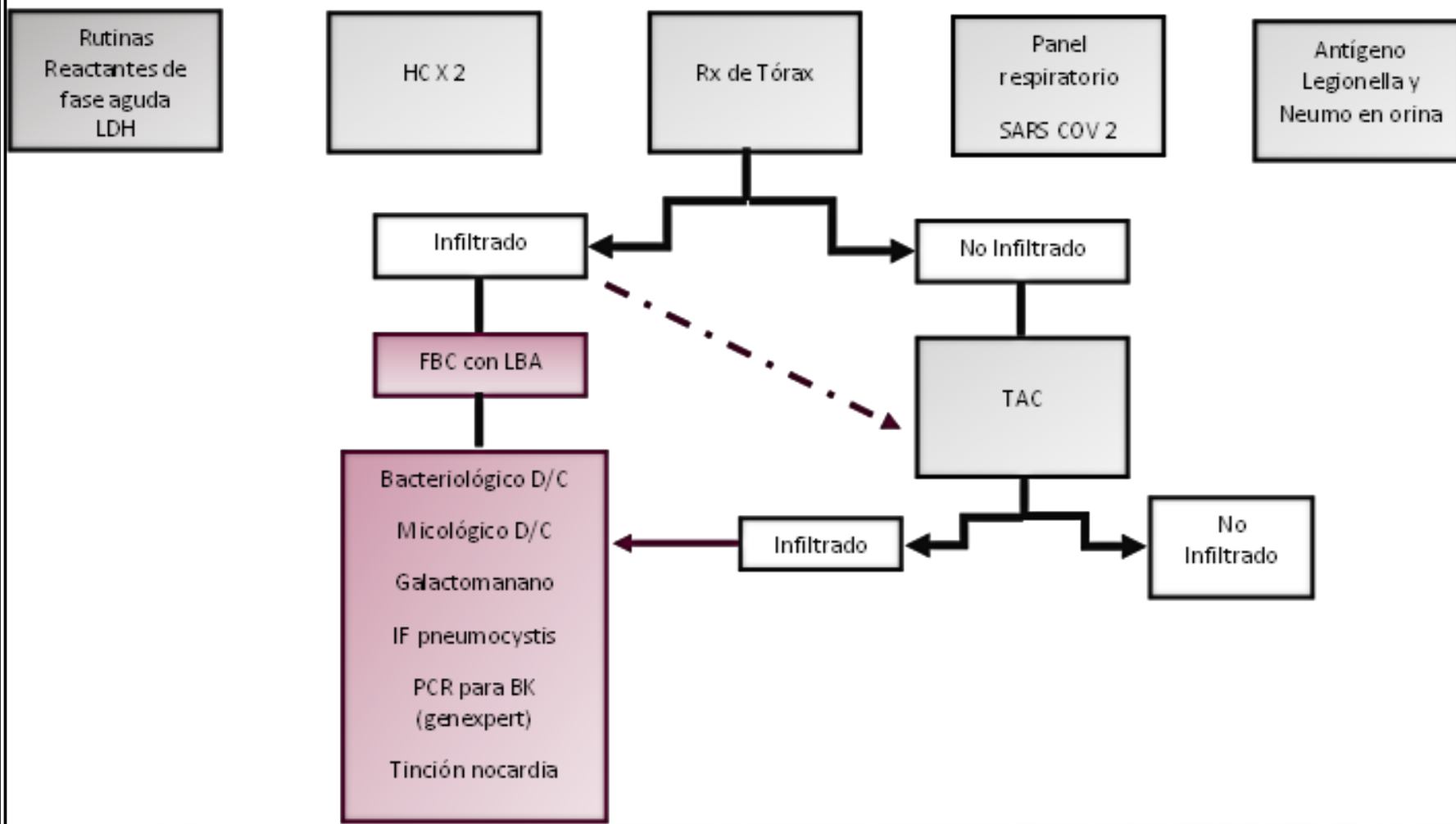
Etiologías

Viral	Respiratory viruses: Influenza, Parainfluenza, Respiratory Syncytial virus, Human metapneumovirus, Adenovirus, Rhinovirus, Coronavirus, Herpesviruses: Herpes simplex virus, Varicella zoster virus, Cytomegalovirus
Bacterial	Community-acquired: <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> Healthcare-associated: <i>Klebsiella</i> spp, <i>Enterobacter</i> spp, <i>Escherichia coli</i> , and other Enterobacteriaceae; <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , <i>Acinetobacter</i> spp, others Atypical: <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Legionella</i> spp Mycobacterial: <i>Mycobacterium tuberculosis</i> and Nontuberculous Mycobacteria Zoonoses: <i>Chlamydia psittaci</i> , <i>Francisella tularensis</i> , <i>Coxiella burnetii</i> , <i>Rhodococcus equi</i> , <i>Pasteurella multocida</i> Other: <i>Nocardia</i> spp and <i>Actinomyces</i> spp
Fungal	Endemic/Dimorphic Fungi: <i>Histoplasma capsulatum</i> (var <i>capsulatum</i> and var <i>duboisii</i>); <i>Blastomyces dermatitidis</i> ; <i>Coccidioides immitis</i> ; <i>Penicillium marneffei</i> Yeasts and Yeast-like Fungi: <i>Cryptococcus</i> spp; <i>Pneumocystis jirovecii</i> Molds: <i>Aspergillus</i> spp; Mucormycosis; Fusariosis; <i>Scedosporium</i> spp
Parasitic	Protozoan: <i>Toxoplasma gondii</i> Helminth: <i>Strongyloides stercoralis</i> Flatworm: <i>Echinococcus</i> spp
Non-infectious	mTORi-induced pneumonitis; Pulmonary embolism; Pulmonary hemorrhage; Lung tumor (primary or metastasis); PTLT; Pulmonary edema; Hepatopulmonary syndrome

ABORDAJE DIAGNÓSTICO

Paciente en máximo periodo de inmunosupresión
Primeros 6 meses post-trasplante renal y/o tratamiento rechazo
Elementos de sobreinmunosupresión clínica (infecciones oportunistas)

Síntomas de infección respiratoria baja (tos, expectoración, disnea)



Paciente en máximo periodo de inmunosupresión
Primeros 6 meses post-trasplante renal y/o tratamiento rechazo
Elementos de sobreinmunosupresión clínica (infecciones oportunistas)

Infección respiratoria unilateral / bilateral

Estable Sin
insuficiencia
respiratoria

Estable Sin
insuficiencia
respiratoria

Evaluar inmunosupresión ¿tiene
insuficiencia respiratoria o sepsis?

< 14 días

> 14 días

< 14 días

> 14 días

SI

NO

Piperacilina
tazobactam 4,5 g c/6h
i.v. +

Doxiciclina 100 mg v.o
C/12h +

Oseltamivir 75 mg
c/12h en periodo de
circulación de
Influenza +

Bactrim dependiendo
de profilaxis

Evaluar si es
necesario
evaluar
tratamiento
antimicrobiano
o esperar
resultados de
LBA

Meropenem 1 g C/8h
i.v. +

Doxiciclina 100 mg v.o
C/12h +

Oseltamivir 75 mg
c/12h en periodo de
circulación de
Influenza +

Bactrim dependiendo
de profilaxis

Meropenem 1 g C/8h
i.v. +

Doxiciclina 100 mg v.o
C/12h +

Oseltamivir 75 mg
c/12h en periodo de
circulación de
Influenza +

Bactrim dependiendo
de profilaxis +

Evaluar Anfotericina

Evaluar

Suspender
Micofenolato,
Everolimus.

Valorar
suspensión de
tacrolimus.

Pasar a
Hidrocortisona.

Bilateral / Unilateral

Descenso o
suspensión
de MMF

Valorar
descenso de
MMF de
acuerdo a
riesgo
infeccioso
inmunológico

Descenso o suspensión de
MMF pasar a
Hidrocortisona

Tratamiento antibiótico
dirigido a microorganismo
aislado siempre teniendo
en cuenta perfil de
sensibilidad, considerando
siempre posibles
interacciones
medicamentosas con
fármacos
inmunosupresores

Neumonía bacteriana adquirida en la comunidad en TOS



- Tratamiento empírico orientado a cubrir *S. pneumoniae*, *H. influenzae*; si hay circulación de influenza considerar tto empírico Oseltamivir

El tto empírico puede incluir B lactámico (ceftriaxona / amoxicilina- clavulánico) ± macrolido ó fluoroquinolona (levofloxacin)

Pacientes con riesgo para *Pseudomonas* considerar (cefepime o meropenem)

Neumonía bacteriana en TOS intrahospitalaria/ Asociada a ventilador



- Tratamiento antibiótico empírico contra *Staphylococcus aureus*, - SAMAR??, *Pseudomonas aeruginosa*, y bacilos Gram-negativos

Tratamiento de neumonía en TOS orientado a oportunistas



Micobacterium tuberculosis	Tratamiento estándar antibk
CMV	Ganciclovir 5 mg/ kg cada 12 horas
Nocardia	TMP-SMX 15 mg/kg cada 8 horas, tratamiento 6-12 meses Si infección pulmonar severa considerar Imipenem mas amikacina ó TMP-SMX
Pneumocystis Jirovecii	TMP-SMX 15-20 mg kg/h dia cada 8 horas
Aspergillus	Para IFI Voriconazol 6 mg/kg/iv cada 12 horas, posterior 4 mg/kg /iv cada 12 horas- dosis oral 200 mg cada 12 horas. Regimenes alternativos incluyen anfotericina b, caspofungina, micafungina, pozaconazol itraconazol

Recordar monitorización de voriconazol, funcional hepático, control de anticalneurinicos

Aprendizajes

Una adecuada evaluación pretrasplante proporciona los datos necesarios para un programa individualizado de vacunación, profilaxis y vigilancia en los receptores de trasplantes.

La respuesta inflamatoria asociada con la invasión microbiana se ven afectadas por la terapia inmunosupresora, que da como resultado una disminución de los síntomas , signos clínicos y radiológicos.

Las exposiciones epidemiológicas del individuo y el "estado neto" de inmunosupresión son los mayores determinantes en el riesgo de infección en pacientes con TOS.

Seguimiento estricto de protocolos diagnósticos y terapéuticos se desencadena en rápido diagnóstico y mejor evolución.

Considerar imagen de alta resolución de forma precoz como pilar diagnóstico.

La realización de FBC/LBA de forma precoz permitirá con mayor probabilidad llegar a un adecuado diagnóstico etiológico.

Se debe realizar una reevaluación clínica precoz y permanente dada la elevada morbi-mortalidad.



Cátedra de Enfermedades Infecciosas, 2022.

GRACIAS!!!!