

Versión en línea 2500-5006

Revista Colombiana de Nefrología

Publicación anticipada en línea

El Comité Editorial aprobó para publicación este manuscrito, de acuerdo con los conceptos de los pares evaluadores.

Se publica anticipadamente en versión pdf en forma provisional con base en la última versión electrónica del manuscrito pero sin que aún haya sido diagramado ni se le haya hecho la corrección de estilo.

Citación provisional: Contaminación de líquido de preservación en trasplante renal. Reporte y revisión de la literatura. 2019;6(2).

Recibido: 14.03.19

Aceptado: 18.06.19

Publicado en línea: 18.06.19

Revisión de la literatura

Contaminación de líquido de preservación en trasplante renal. Reporte y revisión de la literatura

Contamination of preservation fluid in kidney transplant. Report and literature review

Título corto: Contaminación de líquido de preservación en trasplante renal

Short title: Contamination of preservation fluid in kidney transplant

David Israel Garrido, Lorena Arias, Sandra Valarezo, Washington Osorio, Jorge Huertas

David Israel Garrido: david_labinmuno@hotmail.com <https://orcid.org/0000-0002-7384-1236>

Lorena Arias: malorena2706@gmail.com <http://orcid.org/0000-0001-8900-9893>

Sandra Valarezo: sandraelivalarezof@hotmail.com

Washington Osorio: dr.osoriow@yahoo.com <http://orcid.org/0000-0003-0625-7299>

Jorge Huertas: jorgehu3@hotmail.com <http://orcid.org/0000-0003-0939-4811>

Servicio de Nefrología. Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas N1, Quito, Ecuador.

Resumen

La enfermedad renal crónica es un problema de salud pública con una alta morbilidad y mortalidad, siendo el trasplante renal una de las actuales alternativas terapéuticas. Al incluir 12 trabajos publicados referentes a la contaminación del líquido de preservación en trasplante renal, cuatro reportes de caso, y ocho estudios de prevalencia. La prevalencia de contaminación de líquido de preservación para cualquier microorganismo varió entre 17,43% a 59,72%, mientras que para los limitados al reporte de *Candida* sp, la frecuencia variaba de 1,69% a 8,57%. En los reportes de caso, todos fueron asociados a la infección por *Candida*, con arteritis de

la arteria renal y pérdida del injerto como las complicaciones más frecuentes. En nuestra institución, de un total de 59 pacientes trasplantados se aisló al menos un microorganismo en 20 casos (28,17%). Con estos resultados sugerimos que la contaminación del líquido de preservación es un fenómeno frecuente en trasplante renal, sin embargo al no poseer publicaciones en las que describan las complicaciones asociadas a la infección por otros microorganismos, creemos que la contaminación por *Candida sp*, a pesar de no tener una gran frecuencia, es clínicamente la más relevante.

Palabras clave. Preservación de Órganos; Trasplante renal; Enfermedad renal crónica

Abstract

Chronic kidney disease is a public health problem with high morbidity and mortality, kidney transplantation being one of the current therapeutic alternatives. In 12 published works concerning the contamination of the preservation fluid in kidney transplant, four case reports, and eight prevalence studies. The prevalence of preservation liquid contamination for any microorganism ranged from 17.43% to 59.72%, while for those limited to the *Candida sp* report, the frequency varied from 1.69% to 8.57%. In the case reports, all were associated with *Candida* infection, with renal artery arteritis and graft loss as the most frequent complications. In our institution, of a total of 59 transplant patients, at least one microorganism was isolated in 20 cases (28.17%). Preservation fluid contamination is a frequent phenomenon in kidney transplantation. However, since no publications are describing the complications associated with infection by other microorganisms, we could say that contamination by *Candida sp*, despite not having a high prevalence,

it is clinically the most relevant. Keywords. Organ Preservation; Kidney transplant; Chronic kidney disease

Introducción

La enfermedad renal crónica es actualmente un problema relevante en la salud pública y cuya prevalencia se ha estimado que varía entre 8 % al 10 % de la población a nivel mundial, se estima que alrededor de 850 millones de personas a nivel mundial sufren algún grado de enfermedad renal crónica y que además su progresión ha llevado a un grupo representativo de pacientes al requerimiento de terapias de sustitución renal como hemodiálisis, diálisis peritoneal, o trasplante renal, algo que lleva a altos gastos en los sistemas de salud, representando de 2,3 a 7,1 millones de muertes prematuras por falta de acceso a diálisis, hemodiálisis y trasplante renal ¹.

De acuerdo al registro latinoamericano de Diálisis y Trasplante Renal, en nuestra región existe una tasa de prevalencia 509 pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal por cada millón de habitantes, y una tasa de 19 trasplantes renales por cada millón de habitantes ².

El trasplante renal ha sido una alternativa terapéutica en constante evolución dentro de la medicina y está asociada con una mejor expectativa de vida en pacientes con enfermedad renal crónica terminal cuando es comparada con otras terapias de reemplazo renal como hemodiálisis ³. A pesar de esto, el trasplante renal tiene una alta morbimortalidad, siendo las infecciosas serias complicaciones que incluso pueden comprometer la vida del paciente ⁴. En este contexto, se han reportado casos de infección asociada al injerto así como a las diversas etapas que involucran el trasplante y que podrían involucrar como factores de riesgo los antecedentes del donante, el medio de preservación del órgano, los actos quirúrgicos, las condiciones previas del receptor, o incluso podrían haber factores propios de la institución responsable, de ahí que el conocimiento para prevenir estas complicaciones es muy relevante y necesario para lograr los mejores beneficios posibles. Entonces, el objetivo de esta revisión es presentar información disponible

respecto a la contaminación de líquido de preservación y sus complicaciones asociadas.

Materiales y Métodos

Estrategia de búsqueda

Se realizó la revisión de la literatura publicada respecto a la contaminación del líquido de preservación en trasplante renal. No se establecieron particulares criterios de inclusión durante la búsqueda, sin embargo, se excluyeron todos aquellos trabajos que no se refieran exclusivamente a trasplante renal, o aquellos casos que presentaban complicaciones asociadas a la contaminación del líquido de preservación pero que ya eran presentados en otras series de casos

Realizamos la búsqueda a través de PubMed, utilizando la combinación de palabras "CONTAMINATION OF PRESERVATION FLUID IN KIDNEY TRANSPLANT" [Todos los campos] se identificaron 12 publicaciones. Después de analizar el título y resumen de todos los manuscritos encontrados en la búsqueda, se excluyeron 5 trabajos. Adicionalmente, realizamos la búsqueda de artículos a través de Google académico, donde identificamos 5 manuscritos que podrían ser incluidos, dejándonos con un total de 12 trabajos para ser analizados.

Reporte de nuestra institución

Se realizó un estudio transversal, descriptivo, observacional, durante el mes de febrero de 2019 en el Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas N°1 en Quito, Ecuador, en el que se incluyeron 69 trasplantes renales de donantes cadavéricos realizados entre los años de 2014 y enero 2019, de los que se realizó el cultivo microbiológico del líquido de preservación en 59 casos. Para obtener información referente a los resultados de microbiología investigamos la historia clínica de cada paciente.

Resultados

Se incluyeron 12 trabajos publicados, todos escritos en idioma inglés, los que fueron clasificados en dos grupos, reportes de caso, y estudios de prevalencia.

La tabla 1 resume los hallazgos más significativos en los trabajos clasificados como estudios de prevalencia. En este grupo, los trabajos fueron publicados entre 2005 y 2018. Los escritos por Bertrand (2013), Veroux (2010), Wakelin (2005), Ranghino (2016) y Schiavelli (2018), y sus respectivos colaboradores, presentaron el total de aislamientos microbiológicos que evidenciaban contaminación del líquido de preservación, mientras el resto presentaba únicamente la contaminación por *Candida sp.* Adicionalmente, en este grupo solo 3 estudios (Rodríguez, et al, 2013; Veroux, et al, 2010; Matignon, et al, 2008) presentaron las complicaciones asociadas a la contaminación.

Entre el total de aislamientos a los que se referenció en cada estudio, se estableció que la prevalencia de contaminación de líquido de preservación variaba entre 17,43% a 59,72% (promedio 37,64%) cuando se consideraba todos los cultivos positivos para cualquier microorganismo, mientras que para los limitados al reporte de *Candida sp.*, la frecuencia variaba de 1,69% a 8,57% (promedio 4,67%). Y entre las especies de *Candida* la más frecuente fue *Candida albicans*. Respecto a las complicaciones asociadas, solamente fueron reportadas en los estudios limitados a la contaminación por *Candida*, de las que el retraso en la función del injerto fue la más frecuente. Sin embargo, en los estudios que reportaron la contaminación por cualquier microorganismo, el más frecuente fue *Estafilococo coagulasa negativa* siendo el principal agente aislado en la contaminación del líquido de preservación.

Entre los reportes de caso clínico (Tabla 2), todos presentaron contaminación por *Candida* siendo un total de 9 pacientes, entre ellos las complicaciones asociadas fueron arteritis de la arteria renal (6/9), ruptura de la anastomosis (1/9), muerte (4/9), aneurisma de la arteria hipogástrica (1/9), ruptura de la anastomosis (1/9), ruptura de la arteria renal (1/9) y pérdida del injerto (6/9).

Resultados de la institución

Entre 2014 y enero 2019, de un total de 59 pacientes trasplantados se aisló al menos un microorganismo en 20 casos (28,17%) de acuerdo al siguiente detalle; Estafilococo coagulasa negativo (9/20), Klebsiella sp (3/20), Pseudomona sp (3/20), Estreptococo sp (2/20), Estafilococo aureus (2/20), Enterococcus *faecalis* (1/20), Aermona sp (1/20) y Candida *albicans* (1/20). No se identificaron complicaciones clínicas asociadas a esta contaminación en ninguno de los casos.

Discusión

Después de que el órgano ha sido extraído debe ser almacenado hasta ser trasplantado, evento que puede tardar varias horas considerando que generalmente tanto el donante como el receptor se encuentran en diferentes hospitales, por este motivo ha sido necesario el desarrollo de formas seguras y efectivas para preservar el órgano ex vivo, siendo una de ellas el uso de líquidos de preservación cuya utilidad se basa en prevenir el edema celular en el órgano a ser trasplantado, retrasar la lisis celular y optimizar la funcionalidad del injerto posterior al restablecimiento de la perfusión ¹⁷.

A pesar de que siempre se consideran medidas para prevenir una posible contaminación del líquido de preservación, este es un riesgo presente. En este contexto, en nuestro estudio analizamos que la frecuencia de contaminación del líquido de perfusión por cualquier microorganismo es elevada. Sin embargo, las mayores complicaciones han sido reportadas cuando la contaminación está dada por Candida sp, cuya frecuencia es relativamente baja. Es importante destacar, que los microorganismos más frecuentes en los aislamientos se han reportado en el microbioma humano, por lo que consideramos que la principal fuente de contaminación podría ser un reducido control en las medidas de asepsia y antisepsia en cada etapa del trasplante renal, sin embargo necesitamos estudios que pueda probar esta hipótesis para generar mejores estrategias de control.

En cuanto a las complicaciones asociadas a Candida sp, la arteritis fúngica fue especialmente frecuente, con la consecuente pérdida del injerto renal. En cuanto a la fisiopatología tras este fenómeno, la asociación entre la infección fúngica y el

daño endotelial ha sido demostrada en modelos murinos en los que posterior a la inoculación de extractos de la pared celular de *Candida albicans* (*Candida albicans* cell wall extract/CAWE) se evidenciaron lesiones protuberantes en arterias coronarias, carótida, celiaca, iliacas, y aorta abdominal, junto a la expresión de c-Jun N-kinasa terminal (JNK), complicaciones que tuvieron una incidencia reducida al inhibir JNK¹⁷. Adicionalmente, la actividad de JNK reduce la expresión de genes involucrados en la síntesis de colágeno como *COL3A1*, gen cuyas mutaciones se han asociado al desarrollo de aneurismas^{18,19}. La suma de todos estos fenómenos podrían dar una posible explicación a la importancia de las complicaciones asociadas a la contaminación del líquido de preservación por *Candida* sp, sin embargo, es importante investigar la expresión de estos fenómenos moleculares en el paciente trasplantado con el fin de explicar los hallazgos presentados en este estudio.

Conclusiones

La contaminación del líquido de preservación es un fenómeno frecuente en trasplante renal, sin embargo al no poseer publicaciones en las que describan las complicaciones asociadas a la infección por otros microorganismos, podríamos decir que la contaminación por *Candida* sp, a pesar de no tener una gran frecuencia, es clínicamente la más relevante.

El mejorar los procedimientos así como el desarrollar las mejores estrategias de asepsia y antisepsia durante la ablación e implante de órganos se convierte en un reto para los equipos de trasplante con el fin de mejorar los procesos durante la actividad trasplantológica.

Conflicto de intereses

Los autores no presentan conflictos de intereses que declarar.

Contribución de los autores

David Garrido y Lorena Arias búsqueda sistemática de artículos.

David Garrido y Lorena Arias recolección de datos de casos en nuestro hospital.

Los cinco autores revisaron los artículos seleccionados. Dieron sus ideas para modificar el texto cuando fue requerido así como la aprobación de la versión final.

Washington Osorio revisión de los estudios de prevalencia incluidos

Jorge Huertas revisión de todas las publicaciones incluidas así como juicio de experto en trasplante renal

Sandra Valarezo Revisión de los estudios de caso clínico incluidos

David Garrido y Washington Osorio, escritura y edición del manuscrito principal.

Diseño de las tablas presentadas

Referencias

1. Arocha-Rodulfo JI, Amair-Maini P. Metformina en enfermedad renal diabética: estado actual. *Rev Colomb Nefrol* 2017;4(2):188-192
2. Gonzalez-Bedat MC, Rosa-Diez G, Ferreiro A. El Registro Latinoamericano de Diálisis y Trasplante Renal: la importancia del desarrollo de los registros nacionales en Latinoamérica. *Nefrol Latinoam* 2017;14(1):12-21
3. Yoo KD, Kim CT, Kim MH, Noh J, Kim G, Kim H, et al. Superior outcomes of kidney transplantation compared with dialysis: An optimal matched analysis of a national population-based cohort study between 2005 and 2008 in Korea. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(33):e4352.

4. Rao VK. Long term results and complications of renal transplantation: Observations in the third decade. *Indian J Nephrol* 2001;11: 155-159
5. Rodrigues BF, Natário AS, Vizinho RS, Jorge CM, Weigert AL, Martinho A, et al. Candida species contamination of preservation fluid-outcome of renal transplantation in 6 patients. *Transplant Proc* 2013;45(6):2215-9.
6. Bertrand D, Pallet N, Sartorius A, Zahar JR, Soussan RS, Lortholary O, et al. Clinical and microbial impact of screening kidney allograft preservative solution for bacterial contamination with high-sensitivity methods. *Transpl Int* 2013;26(8):795-9.
7. Veroux M, Corona D, Scriffignano V, Caglià P, Gagliano M, Giuffrida G, et al. Contamination of preservation fluid in kidney transplantation: single-center analysis. *Transplant Proc* 2010;42(4):1043-5.
8. Canaud G, Timsit MO, Zuber J, Bougnoux ME, Méjean A, Thervet E, et al. Early conservative intervention for candida contamination of preservative fluid without allograft nephrectomy. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(4):1325-7.
9. Matignon M, Botterel F, Audard V, Dunogue B, Dahan K, Lang P, et al. Outcome of renal transplantation in eight patients with Candida sp. contamination of preservation fluid. *Am J Transplant* 2008;8(3):697-700
10. Wakelin SJ, Casey J, Robertson A, Friend P, Jaques BC, Yorke H, et al. The incidence and importance of bacterial contaminants of cadaveric renal perfusion fluid. *Transpl Int* 2005;17(11):680-6.
11. Ranghino A, Diena D, Simonato F, Messina M, Burdese M, Piraina V, et al. Clinical impact of bacterial contamination of perfusion fluid in kidney transplantation. *Springerplus* 2016;5(7):1-6 DOI 10.1186/s40064-015-1658-3
12. Schiavelli R, Ajzenszlos M, Maiolo E, Rojas-Campoverde N, Sabbatiello R, Di Tullio D, et al. Contamination of Preservation Fluid in Cadaveric Renal Transplantation. *Transplantation* 2018;102:s643 DOI: 10.1097/01.tp.0000543562.60464.45

13. Dębska-Ślizień A, Chrobak Ł, Bzoma B, Perkowska A, Zadrożny D, Chamienia A, et al. Candida arteritis in kidney transplant recipients: case report and review of the literature. *Transpl Infect Dis* 2015;17(3):449-55.
14. Mai H, Champion L, Ouali N, Hertig A, Peraldi MN, Glotz D, et al. Candida albicans arteritis transmitted by conservative liquid after renal transplantation: a report of four cases and review of the literature. *Transplantation* 2006;82(9):1163-7.
15. Gari-Toussaint M, Ngoc LH, Gigante M, et al. Kidney transplant and Candida albicans arteritis. The importance of analysing the transplant conservation liquid. *Presse Med* 2004; 33(13): 866-868
16. Spees EK, Light JA, Oakes DD, Reinmuth B. Experiences with cadáver renal allograft contamination before transplantation. *Br J Surg* 1982; 69(8): 482-485
17. Escalante-Cobo JL, del Rio-Gallegos F. Preservación de órganos. *Med Intensiva* 2009;33(6);282-292
18. Verrecchia F, Tacheau C, Wagner EF, Mauviel A. A central role for the JNK pathway in mediating the antagonistic activity of pro-inflammatory cytokines against transforming growth factor-beta-driven SMAD3/4-specific gene expression. *J Biol Chem* 2003;278(3):1585-93.
19. Lee ST, Kim JA, Jang SY, Kim DK, Kim JW, Ki CS. A novel COL3A1 gene mutation in patient with aortic dissected aneurysm and cervical artery dissections. *Heart Vessels* 2008;23(2):144-8

Tabla 1. Estudios de prevalencia de contaminación de liquido de preservación en trasplante renal

Contaminación reportada	Resultado	Frecuencia de la contaminación del liquido de preservación*	Complicaciones**	
Rodrigues, et al. <i>Candida</i> (2013) ⁵	6 de 70 cultivos fueron positivos para hongos, 4 <i>Candida albicans</i> y 2 <i>Candida glabrata</i>	8,57%	Retraso de la función del injerto en 3 pacientes (50%), y ruptura de la anastomosis en 2 pacientes (33,33%)	
Bertrand, et al. (2013) ⁶	Cualquier aislamiento	62 de 165 cultivos fueron positivos, 43 mono microbianos y 19 poli microbianos. De estos 16 BGN (Escherichia coli en 8), 58 CGP (Estafilococo	37,57% (BGN 9,70%; CGP 35,15%; BGP 3,64%; <i>Candida albicans</i> 1,81%)	No reportadas

coagulasa negativo en 43), BGP en 6 y *Candida albicans* en 3 aislamientos

Veroux, et al. (2010) ⁷	Cualquier aislamiento	24 de 62 cultivos fueron positivos para al menos un microorganismo, el más frecuente fue <i>Estafilococo epidermidis</i> en 8, <i>Candida albicans</i> en 5	38,71% (<i>Estafilococo epidermidis</i> 12,90%, <i>Candida albicans</i> 8,06%)	Un paciente infectado por <i>Candida</i> presento obstrucción de ureter, hidronefrosis y lesión renal aguda, sin pérdida del injerto
Canaud, et al. (2009) ⁸	<i>Candida</i>	8 de 474 cultivos fueron positivos para <i>Candida</i> , 5 <i>albicans</i> , 3 <i>glabrata</i> , 1 <i>tropicalis</i>	1,69%	No reportadas
Matignon, et al. (2008) ⁹	<i>Candida</i> sp	8 de 214 cultivos fueron positivos para <i>Candida</i>	3,74%	Retraso de la función del injerto en 4 pacientes (50%) sin pérdida del injerto
Wakelin, et al. (2005) ¹⁰	Cualquier aislamiento	38 de 218 cultivos fueron positivos para al menos un microorganismo	17,43% (<i>Estafilococo coagulasa</i> negativo 12,39%, Hongos 2,75%, <i>Escherichia coli</i> 1,38%, <i>Pseudomona</i>	No reportadas

auruginosa
1,38% , otros
0,92%)

Ranghino, et al. (2016) ¹¹	Cualquier aislamiento	101 de 290 cultivos fueron positivos para al menos un microorganismo	34,83% (17,59% un 3,45% <i>Candida albicans</i>)	No reportadas
Schiavelli, et al. (2018) ¹²	Cualquier aislamiento	43 de 72 cultivos fueron positivos para al menos un microorganismo	59,72%	No reportadas
Nuestra institución	Cualquier aislamiento	20 de 59 cultivos fueron positivos para al menos un microorganismo	28,17%	No reportadas

* Respecto al total de los cultivos tanto positivos como negativos; ** Respecto al total de aislamientos positivos; BGN, bacilos Gram negativos; CGP, cocos Gram positivos; BGP, bacilos Gram positivos; sp, especies.

Tabla 2. Reportes de caso clínico asociados a contaminación del líquido de preservación en trasplante renal

	Contaminación reportada	Número de pacientes	Complicaciones
Dębska-Ślizień, et al. (2015) ¹³	<i>Candida</i>	2	Arteritis de la arteria renal, retraso en la función del injerto, y muerte en ambos pacientes

Mai, et al. (2006) ¹⁴	Candida	4	Arteritis fúngica en los 4 pacientes, 2 murieron, y 2 tuvieron pérdida del injerto
Gari-Toussaint, et al. (2004) ¹⁵	Candida	1	Ruptura de la arteria renal, con pérdida del injerto
Spees, et al. (1982) ¹⁶	Candida	2	Un paciente presentó aneurisma de arteria hipogástrica, y otro sufrió ruptura de la anastomosis. Uno sufrió pérdida del injerto