

## INFECCIONES EN RECIPIENTES DE TRASPLANTES DE ORGANOS SOLIDOS

*El presente artículo es una actualización al mes de enero del 2006 del Capítulo del Dr. Carlos Lovesio, del Libro Medicina Intensiva, Dr. Carlos Lovesio, Editorial El Ateneo, Buenos Aires (2001)*

### INTRODUCCIÓN

En los últimos años, el campo de los trasplantes de órganos se ha expandido de manera importante, y los avances en la optimización de la tipificación tisular y el *cross match* del donante ante el potencial receptor han disminuido la incidencia de rechazo del órgano implantado. El énfasis en la procuración y la preservación de órganos para trasplante, así como la cuidadosa preparación del receptor asociada a los progresos en la técnica quirúrgica, han mejorado notablemente la calidad del trasplante y la sobrevida de los pacientes.

A pesar del manejo preciso de la inmunosupresión, necesaria para prevenir el rechazo, los mecanismos de defensa del huésped se ven alterados en grado variable, hecho que determina que, juntamente con los problemas medicoquirúrgicos relacionados con la función del órgano implantado, las infecciones sean el mayor problema posterior al trasplante. Las manifestaciones clínicas de infección están en relación con el estado inmune previo del paciente, con el grado de inmunosupresión posterior al trasplante, y con el tiempo en relación al trasplante en que se produce la infección. En el primer año ulterior al trasplante, el 70% de los pacientes sufren al menos un episodio de infección, siendo por lo tanto la mayor causa de morbimortalidad.

Las manifestaciones clínicas de las infecciones en los trasplantados son muy variables, y el médico debe contar con los conocimientos básicos para la asistencia del paciente trasplantado, ya que solamente la prevención, el diagnóstico rápido y el pronto tratamiento determinarán el pronóstico a corto plazo de este tipo de complicaciones.

### EL RIESGO DE INFECCIÓN EN EL TRASPLANTE

El riesgo de infección en los pacientes trasplantados, particularmente de infecciones oportunistas, está determinado fundamentalmente por tres factores: el estado neto de inmunosupresión, la exposición epidemiológica a la cual se enfrenta el paciente, y las consecuencias de los procedimientos invasivos a los cuales es sometido.

El estado neto de inmunosupresión es una función compleja determinada por la interacción de una serie de factores: la dosis, duración y secuencia temporal de la administración de drogas inmunosupresoras; la presencia o ausencia de leucopenia; la ruptura de la integridad de las barreras cutaneomucosas a la infección, la presencia de tejidos desvitalizados, y la presencia de colecciones fluidas no drenadas; la presencia o ausencia de factores metabólicos tales como la malnutrición caloricoproteica, la uremia, y posiblemente la hiperglucemia; y la presencia o ausencia

de infección con alguno de los virus conocidos como inmunomoduladores (CMV, virus de Epstein-Barr, virus de la hepatitis B o C, VIH, y posiblemente herpes virus 6 y 7). Aunque la naturaleza de la terapéutica inmunosupresora es claramente el factor más importante en la determinación del riesgo de infección, ciertas observaciones sobre los otros factores destacan su potencial importancia.

Las complicaciones generales asociadas con el empleo de los agentes inmunosupresores son la aparición de tumores y el aumento en la incidencia de infecciones. Luego de la aparición de la ciclosporina A en 1978, cuyos efectos sobre los mecanismos de defensas son más específicos que los de los corticoides, las infecciones bacterianas y micóticas han disminuido en frecuencia y severidad, ya que su uso ha permitido disminuir las dosis de esteroides. Por el contrario, las infecciones por citomegalovirus han aumentado en los grupos que utilizan inducción con anticuerpos mono o policlonales, o usan estos medicamentos en las terapéuticas antirrechazo.

Como ya se adelantó, el riesgo de infección en los recipientes de órganos, particularmente de infecciones oportunistas, está determinado fundamentalmente por la interacción entre la exposición epidemiológica que el paciente enfrenta y el estado neto de inmunosupresión. La interacción entre estos factores es semicuantitativa, de tal modo que si la exposición es a un inóculo grande, aun un sujeto inmunocompetente puede presentar una infección clínica severa. Si el estado neto de inmunosupresión es considerable, aun una exposición trivial puede resultar en una infección mortal. El reconocimiento de esta relación permite al clínico proteger al paciente en los momentos de intensa inmunosupresión, e identificar riesgos no sospechados antes de que se produzca un brote epidémico. La ocurrencia de un caso de infección oportunista en un momento en que el estado de inmunosupresión no lo justifica debe ser considerada como evidencia de un riesgo ambiental excesivo que debe ser inmediatamente identificado y corregido.

La exposición epidemiológica de importancia debe ser dividida en dos categorías generales: aquella que se produce en la comunidad y aquella que ocurre en el medio hospitalario. La exposición en la comunidad con riesgo potencial incluye el *Mycobacterium tuberculosis*, micosis geográficamente distribuidas (blastomycosis, coccidioidomycosis, histoplasmosis), *Strongyloides stercoralis*, hepatitis B y C, VIH, patógenos entéricos y virus respiratorios comunitarios, tales como el influenza y el sincitial respiratorio. La adquisición de cualquiera de éstos produce un curso más acelerado de la infección, una mayor frecuencia de diseminación y de superinfección, y una peor respuesta a la terapéutica que la observada en la población general.

Tan importante como la exposición comunitaria es la que ocurre en el ambiente hospitalario. Han sido definidas dos patentes de exposición nosocomial: domiciliaria y no domiciliaria. La exposición domiciliaria se produce en la habitación donde el paciente está alojado y habitualmente es causada por la contaminación del aire o de las fuentes de agua por patógenos oportunistas. La exposición no domiciliaria, más problemática, es la que se produce cuando el paciente es trasladado desde su habitación a servicios centrales: radiología, quirófanos, laboratorio de cateterización. El denominador común de la exposición nosocomial habitualmente es la presencia de construcciones dentro del hospital.

Los aspectos técnicos del manejo de los pacientes sometidos a trasplante de órganos son de gran importancia en la determinación del riesgo de infección. Problemas quirúrgicos o de manejo accesorio (presencia de tejidos desvitalizados, disrupción de anastomosis, o colecciones fluidas), accesos vasculares, presencia de tubo endotraqueal o de tubos de drenajes; predisponen

marcadamente al paciente a infecciones potenciales. En los pacientes trasplantados con infecciones quirúrgicas, el tratamiento óptimo debe combinar la corrección quirúrgica de la anomalía anatómica que conduce a la infección en primer término y el tratamiento antimicrobiano agresivo y apropiado para la flora que está presente. En casos de intensa inmunosupresión, el tratamiento antimicrobiano debe ser intensificado o extendido en el tiempo. Esto es particularmente cierto para las infecciones virales y fúngicas.

## MOMENTO DE APARICIÓN DE LAS INFECCIONES

Los programas de inmunosupresión utilizados en todas las formas de trasplante de órganos sólidos son similares, siendo la ciclosporina o el tacrolimus las drogas principales de mantenimiento. Como resultado de ello, existen patrones similares de infección en todas las formas de trasplante de órganos, y una secuencia de aparición en el tiempo característica para las diferentes infecciones. Esta secuencia fue propuesta originariamente en el año 1981 por Rubin para los trasplantados renales, y no se han observado diferencias significativas hasta la actualidad. La misma se distribuye en tres momentos: el primer mes, uno a seis meses, y más de seis meses luego del trasplante. El médico debe utilizar esta secuencia como una herramienta para establecer el diagnóstico diferencial de los recipientes que presentan enfermedades infecciosas, para detectar una excesiva exposición ambiental a patógenos que producen infecciones que se desvían de la secuencia esperada, y como guía para diseñar estrategias preventivas costo/efectivas.

### Infecciones en el primer mes de trasplante

Se producen tres tipos de infecciones en el primer mes luego del trasplante. Rara vez la infección activa es transportada por el órgano trasplantado. Aunque se han descrito casos inusuales de toxoplasmosis diseminada o infección por herpes simple a partir del órgano trasplantado de donantes con infección activa, el objetivo primario en la evaluación de un donante potencial es descartar una bacteriemia o funguemia. Tales infecciones se alojan habitualmente en el implante, en ocasiones en las líneas de sutura vascular, produciendo un aneurisma micótico y una eventual ruptura catastrófica.

La presencia de infecciones previas en el receptor presenta un gran riesgo para el mismo luego del trasplante. En particular, el implante de un órgano en un paciente con neumonía o lesión pulmonar por aspiración se asocia habitualmente con una superinfección con gérmenes nosocomiales Gram negativos, hongos o ambos. Los cultivos obtenidos del donante y del recipiente en el momento del trasplante deben ser utilizados para guiar la terapia profiláctica antimicrobiana. Un concepto básico es que toda infección debe ser eliminada del recipiente antes del trasplante.

La mayoría de las infecciones durante el primer mes posterior al trasplante están relacionadas con complicaciones quirúrgicas. Las mismas incluyen infecciones de las heridas, bacterianas o candidiásicas, neumonía, infección del tracto urinario, sepsis por catéter, infección de los drenajes biliares o del tórax, e infecciones por *Clostridium difficile*. Estas infecciones son similares a las que se producen en los pacientes quirúrgicos generales. En el primer mes luego del trasplante, los recipientes de trasplante renal y pancreático se encuentran en riesgo de hematomas periimplante, linfocitos y pérdidas urinarias. Los recipientes de trasplante de hígado están en riesgo

de trombosis de la vena porta, oclusión de venas hepáticas, trombosis de la arteria hepática, estenosis o fistulas biliares. Los trasplantados cardiacos se encuentran en riesgo de mediastinitis e infección de las líneas de sutura vasculares, con los resultantes aneurismas micóticos, y los recipientes de trasplante pulmonar están en riesgo de disrupción de la anastomosis bronquial.

La infección viral más común durante el primer mes luego del trasplante es la reactivación del virus del herpes simple (HSV) en individuos seropositivos para el virus antes del trasplante. El empleo profiláctico de aciclovir durante este periodo ha disminuido significativamente la incidencia de esta infección.

Como en cualquier otro paciente, el riesgo de infección posoperatoria aumenta con la duración de los accesos vasculares y drenajes, la duración de la intubación y asistencia respiratoria mecánica, la presencia de cuerpos extraños, y la presencia de tejidos necróticos o colecciones fluidas. En tales circunstancias, la profilaxis antimicrobiana sólo retarda la aparición de infecciones, las cuales se resolverán sólo cuando el problema técnico o anatómico sea corregido en forma satisfactoria.

Es notable la ausencia de patógenos oportunistas en el primer mes postrasplante. La ocurrencia de infecciones con estos patógenos durante el primer mes sugiere la presencia de un importante riesgo nosocomial, aumento de la susceptibilidad resultante de un deterioro inmunológico previo al trasplante, o la existencia de una infección previa en el donante o recipiente. Aunque la cantidad de inmunosupresión administrada es alta durante este período, el determinante principal del estado neto de inmunosupresión es el nivel de inmunosupresión sostenida más que los efectos de corto tiempo de un régimen particular.

### **Infecciones del primero al sexto mes postrasplante**

El periodo entre el segundo y el sexto mes luego del trasplante es el momento en el cual aparecen las infecciones clásicamente relacionadas con el trasplante. En este periodo se producen las infecciones por los patógenos oportunistas tales como el CMV, *Pneumocystis carinii*, especies de *Aspergillus*, especies de *Nocardia*, *Toxoplasma gondii* y *Listeria monocytogenes*. En adición, durante este intervalo de tiempo se produce la reactivación de infecciones por organismos presentes en el recipiente antes del trasplante. Por ejemplo, la introducción de dosis elevadas de inmunosupresión puede reactivar una infección por *Mycobacterium tuberculosis*, un foco oculto de infección bacteriana, hepatitis viral, *Histoplasma capsulatum* o *Coccidioides immitis*. Infecciones crónicas o latentes del donante que involucran el aloinjerto, tales como VIH, hepatitis B, hepatitis B, hepatitis C, o infecciones micóticas o micobacterianas, pueden transmitirse al recipiente inmunosuprimido y hacerse aparentes clínicamente durante este periodo.

El examen del tiempo de aparición de las infecciones virales luego del trasplante demuestran dos picos, aquel que se produce en el periodo de dos o tres meses, y aquel que ocurre más tardíamente. El citomegalovirus, HBV, HCV y adenovirus frecuentemente se producen entre los 30 y 60 días del trasplante. En contraste, las infecciones por varicella-zoster y poliomavirus ocurren más tardíamente. El virus de Epstein-Barr presenta una amplia distribución en el periodo de latencia antes de la expresión clínica con un síndrome linfoproliferativo postrasplante.

Las infecciones micóticas convencionales, tales como la *Candida*, se producen precozmente en el periodo postoperatorio. La aspergillosis también tiende a aparecer en forma precoz. Las infecciones por *Criptococcus*, histoplasmosis y coccidioidomicosis tienden a aparecer más tardíamente, requieren una exposición ambiental, y pueden producirse con el paciente externado.

Las infecciones oportunistas, tales como *Nocardia* y *Listeria*, pueden ocurrir en cualquier momento, aunque la producción habitual es entre los dos y seis meses luego del trasplante. La infección por *Toxoplasma*, cuando aparece, lo hace varios meses después del trasplante.

### **Infecciones que ocurren luego del sexto mes de trasplante**

A partir de los seis meses luego del trasplante, los pacientes pueden ser divididos en tres categorías en términos de su riesgo de infección.

Más del 80% de los pacientes tiene un trasplante funcionando y son mantenidos con una terapéutica inmunosupresora mínima con buena función del implante. Los problemas infecciosos son similares a los de la comunidad general y son principalmente respiratorios (influenza, neumonía por neumococo). Las infecciones oportunistas son inusuales excepto que exista una gran exposición ambiental.

Aproximadamente el 10% de los pacientes tiene una infección crónica o progresiva con HBV, HCV, CMV, EBV o papilomavirus. Tales infecciones virales pueden causar lesión al órgano infectado, en particular el hígado en los pacientes con virus de la hepatitis, o contribuir al cáncer: carcinoma hepatocelular luego de la infección por HBV o HCV, linfoma luego de la infección por EBV, y cáncer de células escamosas por el papilomavirus.

En 5 a 10% de los recipientes de trasplante, se producen episodios de rechazo recurrente o crónico, requiriendo dosis crecientes y frecuentes de inmunosupresores, que se asocian con infecciones virales crónicas. Estos pacientes están más expuestos a infecciones oportunistas, incluyendo infecciones con *P. carinii*, *L.monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Cryptococcus neoformans* y aspergillus. En estos pacientes son imprescindibles la profilaxis con trimetoprim-sulfizoxazol, la atención a la exposición ambiental, y consideraciones respecto a otros esquemas profilácticos.

La secuencia en el tiempo descrita se altera considerablemente en aquellos pacientes que deben ser sometidos a un retrasplante, con infecciones características de cualquier periodo ocurriendo en forma simultánea, y en general, con una mayor gravedad. El retrasplante por sí, con una cirugía más compleja y con inmunosupresión previa, es un factor mayor para el desarrollo de infección.

### **EVALUACIÓN PRETRASPLANTE DE DONANTE Y RECEPTOR**

La evaluación pretrasplante está destinada a prevenir infecciones graves en el período postrasplante, ya sea excluyendo a un donante o definiendo la necesidad de una terapia específica

antimicrobiana luego del trasplante. La evaluación del donante para HBV, HCV, y VIH es de particular importancia. La eficacia de la transmisión de HBV o VIH de un donante se aproxima al 100% si es positivo para HBsAg o para VIH. Recientemente, se ha sugerido que algunos donantes de hígado que tienen anticuerpos para el antígeno core de la hepatitis B y son seronegativos para HBsAg también transmiten el HBV al recipiente. La transmisión con otros órganos es poco probable. En pacientes con HBV que reciben trasplante de hígado, la globulina hiperinmune es útil para proteger al trasplante de las consecuencias de una infección recurrente. Existen controversias con respecto al empleo de órganos de donantes seropositivos para anticuerpos de la hepatitis C. El riesgo de transmisión del HCV con un órgano extrahepático de un donante con un anti HCV positivo es de aproximadamente 50%, mientras que alcanza al 100% si la sangre del donante contiene HCV RNA por PCR. Los datos actuales indican que la infección por HCV no tiene efectos mayores en la sobrevida del paciente en los primeros cinco años postrasplante, pero los efectos a largo plazo no son claros. Se sugiere que los órganos de donantes positivos para anti-HCV no sean utilizados para recipientes jóvenes.

El donante y el receptor deben ser evaluados serológicamente para otras infecciones latentes que pueden ser transmitidas con el implante: CMV, EBV, *Toxoplasma gondii*, y sífilis son las más importantes.

Antes del trasplante, el recipiente debe ser sometido a una evaluación con test cutáneo de tuberculina y evaluación serológica para herpes simplex y varicela-zoster. Los pacientes seronegativos para varicela deben ser inmunizados antes del trasplante. El tratamiento óptimo de los pacientes positivos para tuberculina luego del trasplante está controvertido. En pacientes sin riesgo asociado y con buen control no se recomienda tratamiento. Para aquellos con factores de riesgo asociado, incluyendo residencia en regiones con enfermedad endémica o rechazos que requieren altos niveles de inmunosupresión, se recomienda prescribir 9 a 12 meses de isoniazida, habitualmente comenzando luego de la estabilización del régimen inmunosupresor.

Si los pacientes que van a ser sometidos a un trasplante no han sido vacunados previamente, se deberá proveer vacunación para el tétanos, difteria, influenza, neumococo y *Haemophilus influenzae* tipo B (pacientes pediátricos) y la vacuna polio inactivada. En pacientes que van a ser sometidos a trasplante renal y que no están inmunizados es conveniente proveer vacunación contra los virus de la hepatitis A y B. Todos los candidatos a trasplante deben recibir vacunación para influenza anualmente.

## PRINCIPIOS DE TERAPÉUTICA ANTIMICROBIANA

Existen tres formas de empleo de antimicrobianos en los recipientes de trasplante de órganos. El empleo terapéutico es el tratamiento de una infección clínica establecida. El uso profiláctico es la administración de agentes antimicrobianos a una población entera de pacientes a fin de prevenir una forma de infección que es importante como para justificar tal conducta. El uso empírico es la administración de antimicrobianos a un subgrupo de pacientes definido por características clínicas o epidemiológicas o por el resultado de exámenes de laboratorio que predicen una alta incidencia de una enfermedad clínicamente significativa. Debido al énfasis en la prevención de la infección, se debe prestar particular atención a las estrategias profiláctica y

empírica. En todos los pacientes, la inmunosupresión exógena debe ser reducida todo lo posible para optimizar tanto la prevención como el tratamiento de la infección.

**Profilaxis.** La profilaxis antibacteriana perioperatoria está destinada a prevenir las infecciones de la herida, y debe ser comenzada en el quirófano y continuada por 24 a 72 horas luego del trasplante, en los receptores de trasplantes de órganos sólidos en general. Aunque la profilaxis perioperatoria en los recipientes de trasplante de pulmón y corazón-pulmón se puede continuar hasta retirar los drenajes mediastinales y las líneas centrales, la administración de antibióticos profilácticos no es recomendada luego de siete días de la cirugía en pacientes que no presentan infecciones evidentes.

La elección del régimen antibiótico debe estar guiada por la flora residente del lugar trasplantado, la flora prevalente capaz de provocar infecciones de la herida, y la patente de susceptibilidad antibiótica en una institución particular. Los regímenes deben ser individualizados por el tipo de órgano trasplantado. Los recipientes de trasplante hepático deben recibir profilaxis antibacteriana antes y después de cada colangiografía, otras manipulaciones del tracto biliar, o la realización de una biopsia hepática.

Con mucho la terapia profiláctica más evaluada y efectiva en recipientes de trasplante es el uso de trimetoprim-sulfametoxazol durante los primeros cuatro a 12 meses luego del trasplante (una tableta simple de 80 mg de trimetoprim y 400 mg de sulfametoxazol diario) en todos los pacientes que toleran esta combinación. En muchos centros la incidencia de neumonía por *P. carinii* en pacientes que no reciben profilaxis alcanza al 10 al 12%. El uso rutinario del TMS ha eliminado en forma efectiva esta infección, así como ha reducido el riesgo de la mayoría de los patógenos respiratorios más comunes, incluyendo *L. monocytogenes*, *N. asteroides* y *T. gondii*. En los recipientes de trasplante renal, el TMS disminuye la incidencia de infecciones del tracto urinario en los primeros seis meses de un 30 a 60% a un 5%. La dosis y la duración de la profilaxis deben ser individualizadas.

En recipientes de trasplante de órganos que reciben profilaxis con TMS, la incidencia de toxoplasmosis es baja. El grupo de pacientes con alto riesgo de toxoplasmosis activa y diseminada está constituido por los recipientes de trasplante cardíaco que son seronegativos para el *T. gondii* y reciben un aloinjerto de un donante seropositivo. En estos pacientes el riesgo de enfermedad sintomática es elevado (50 a 70%) por lo que se requiere profilaxis específica antitoxoplasmosis con pirimetamina y sulfonamida, que también protege del *P. carinii*, por lo que no es necesario el empleo concomitante de TMS.

**Terapia empírica.** La terapia empírica tiene dos formas. La primera se refiere a la administración de terapia antimicrobiana a un evento clínico o a una característica determinada en un paciente asintomático; por ejemplo, la administración de una baja dosis de ganciclovir a pacientes seropositivos para CMV que están recibiendo terapia con globulina antilinfocítica para el rechazo reduce el riesgo de enfermedad de aproximadamente el 65% a un 20%. La segunda metodología consiste en el uso rutinario de un método diagnóstico específico para monitorizar a los pacientes durante el período de riesgo antes de que se haga sintomática la enfermedad. Tal tipo de ensayo puede detectar la colonización respiratoria por *Aspergillus*, o la viremia por CMV, y constituye la justificación para una terapia empírica apropiada.

## ANÁLISIS ETIOLOGICO

### Infecciones bacterianas

Los pacientes transplantados están en riesgo de desarrollar numerosas infecciones nosocomiales, siendo la neumonía bacteriana, la infección del tracto urinario, las infecciones relacionadas con las vías y la bacteriemia las más comunes en el período que sigue en forma inmediata al trasplante. Los patógenos predominantes son los bacilos Gram negativos, el *S. aureus* y *S. epidermidis* y el enterococo.

La incidencia y tipo de infecciones bacterianas varía con el órgano trasplantado. Los organismos involucrados en las infecciones bacterianas postrasplante y su tratamiento adecuado están determinados no solamente por el procedimiento quirúrgico realizado sino también por la flora de la unidad en la cual el paciente se encuentra y la presión de selección ejercida por los antibióticos que el mismo haya recibido.

La neumonía es el tipo predominante de infección en los recipientes de pulmón y de corazón-pulmón, las infecciones intraabdominales y de la vía biliar son el tipo predominante en los recipientes de hígado, y las infecciones del tracto urinario son el tipo predominante en los recipientes de trasplante renal.

Las infecciones de las heridas, aunque habitualmente son producidas por estafilococos, pueden también ser causadas por gérmenes Gram negativos, que pueden indicar un compromiso concomitante del injerto.

Las bacterias son responsables del 40 al 80% de las neumonías luego del trasplante de órganos. La mayoría de ellas ocurren dentro de los cuatro meses del trasplante. Los requerimientos de ventilación mecánica y el monitoreo intensivo durante este período pueden predisponer al paciente a la colonización orofaríngea y a la subsecuente neumonía. Las bacterias Gram negativas (*Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacteriaceae*) son los patógenos predominantes en la neumonía nosocomial; sin embargo, el *S. aureus* se ha reconocido en forma creciente como un patógeno significativo en la neumonía nosocomial precoz.

El abdomen es el sitio más común de infección bacteriana luego del trasplante de hígado. El tipo de anastomosis biliar influye la frecuencia de infecciones intraabdominales. La colédoco-colédoco-anastomosis se asocia con menos infecciones que la colédoco-yeyunostomía. La trombosis de la arteria hepática, así como la preexistencia de una trombosis de la vena porta, predisponen al paciente al desarrollo de abscesos intrahepáticos; mientras que las estenosis de la vía biliar pueden asociarse con colangitis.

En una revisión reciente, Keven y col. identificaron hallazgos clínicos y de laboratorio de colitis por *Clostridium difficile* en el 5,5% de 600 trasplantados renales y 102 trasplantados de páncreas y riñón. En este estudio, el tiempo medio del desarrollo de la enfermedad fue de 30 días postrasplante, el 75% de los pacientes presentaron síntomas en los cuatro meses que siguieron al procedimiento. La enfermedad recurrente se presentó en aproximadamente el 20% de los pacientes.

Este trabajo enfatiza que el diagnóstico de colitis por *C.difficile* debe ser investigado en cualquier paciente trasplantado con diarrea, fiebre y pérdida de peso, ya sea que haya recibido o no antibióticos recientemente.

La bacteriemia se ha reconocido en el 6% de los recipientes de trasplante renal, 11% de los recipientes de corazón, y 25% de los recipientes de hígado. Entre el 50 y el 80% de las bacteriemias en los trasplantes de hígado y corazón ocurren dentro de los 90 días del trasplante, mientras que más del 50% de las bacteriemias en los recipientes de trasplante renal se hacen evidentes más de un año después del trasplante. Si bien el 50% de las bacteriemias son producidas por gérmenes Gram negativos, en la actualidad se ha constatado un aumento significativo de las infecciones por cocos Gram positivos, en particular *S. aureus* y *S. epidermidis*, en particular en pacientes con vías venosas. En los pacientes con trasplante hepático, se ha descrito una incidencia creciente de infecciones intraabdominales y bacteriemias por *Enterococcus faecium* vancomicina-resistente. En estos casos la terapéutica antimicrobiana es inefectiva, requiriéndose el drenaje de los focos sépticos para lograr la curación.

La incidencia de infecciones urinarias en recipientes de trasplante de riñón varía entre el 35 y el 79% en diferentes series. La incidencia es mayor en mujeres que en varones, con un mayor porcentaje de bacteriuria asintomática en los hombres. La mayor incidencia de bacteriuria significativa se comprueba en los primeros seis meses que siguen al trasplante.

En los periodos medio y tardío del trasplante adquieren particular importancia la *L. monocytogenes* y la *N. asteroides*. Aunque rara en el primer mes postrasplante, la *L. monocytogenes* es la causa bacteriana más común de infección del sistema nervioso central en los pacientes trasplantados. El mayor riesgo para la infección causada por *L. monocytogenes* es durante los primeros dos meses que siguen al trasplante, pero la infección puede ocurrir en cualquier momento luego del procedimiento. Dos tercios de los pacientes trasplantados infectados con *Listeria* presentan enfermedad afectando el sistema nervioso central, incluyendo meningitis, meningoencefalitis y encefalitis, y un tercio presentan bacteremia primaria. Los pacientes con meningitis presentan cefaleas, fiebre, signos de irritación meníngea, depresión del nivel de conciencia, convulsiones y signos neurológicos focales. La *L.monocytogenes* también puede producir neumonía, endoftalmitis y abscesos rectales. La puerta de entrada es el tracto gastrointestinal y los pacientes pueden presentar diarrea y cólicos como manifestación inicial de esta enfermedad. Existe una letalidad del 8% en pacientes con infección por *Listeria*, en particular en los casos con compromiso del SNC. El tratamiento recomendado es la combinación de ampicilina y gentamicina por vía intravenosa. También es efectivo el trimetoprim-sulfametoxazol.

La *Nocardia* puede producir una neumonía y/o abscesos cerebrales en los pacientes con trasplante de órganos sólidos (Fig. 1). La enfermedad habitualmente aparece entre el primero y sexto mes que sigue al trasplante. Las infecciones por *Nocardia* son producidas más frecuentemente por *Nocardia asteroides*, pero también pueden ser causadas por otras especies incluyendo *Nocardia trasvalensis*, *Nocardia brasiliensis*, *Nocardia nova* y otras. La presentación más común es la pulmonar, incluyendo fiebre y tos, con infiltrados pulmonares, derrame pleural, lesiones nodulares o cavitarias en la radiografía de tórax. También se han descrito abscesos cerebrales, meningitis y ventriculitis. Los factores de riesgo incluyen rechazo del injerto, altas dosis de prednisona, empleo de azatioprina y leucopenia. La tinción de Gram y para bacilos ácido-alcohol resistentes, y el cultivo del material de esputo o de lavaje broncoalveolar son útiles para el diagnóstico. El tratamiento de

elección es la asociación de trimetoprim-sulfametoxazol, debiendo mantenerse el tratamiento por tiempo prolongado.

El *Rhodococcus equi* se ha reconocido recientemente como causa de enfermedad en pacientes trasplantados. La mayoría de los casos corresponden a infecciones pulmonares, pero también es habitual que se produzca una diseminación metastásica de la infección a otros órganos. La infección aparece alrededor de los 50 meses del trasplante, y todos los pacientes se encuentran en terapia inmunosupresora en el momento de presentación. El tratamiento requiere la resección quirúrgica de las lesiones y prolongados cursos de antibióticos. La droga de elección es la ciprofloxacina.

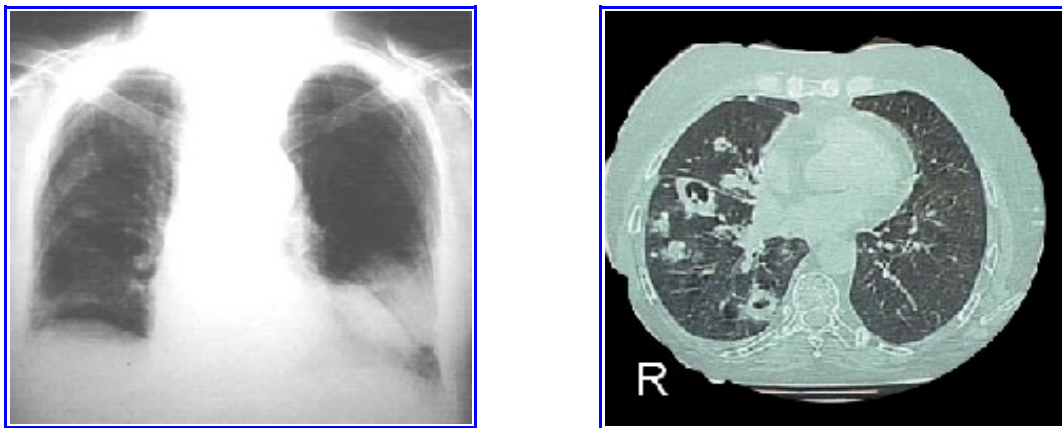


Fig. 1.- Infección con abscesos pulmonares múltiples producida por *Nocardia asteroides* en paciente con trasplante cardíaco.

### **Infecciones virales**

*Infecciones por Herpetoviridae.* Las infecciones virales más frecuentes que afectan a los pacientes trasplantados corresponden a las producidas por el grupo *Herpetoviridae*, que incluye el citomegalovirus (CMV), los virus herpes simplex tipo I y II, el virus de Epstein Barr (VEB) y el herpes virus humano tipo 6, que comparten características muy importantes, a saber:

a) La infección primaria por estos agentes es seguida de infección persistente o recurrente, la cual se denomina latencia, y es capaz de provocar una infección de por vida con reactivaciones periódicas. La reactivación ocurre de manera espontánea o en respuesta a estímulos exógenos. La estabilidad de la latencia varía con el tipo de virus, siendo el virus de Epstein Barr el más inestable del grupo, pudiendo reactivarse ante estímulos exógenos. El citomegalovirus, por el contrario, requiere de otros factores para la reactivación, como la excesiva inmunosupresión.

b) Los herpesvirus presentan un fenómeno de asociación celular, lo que permite la transmisión célula a célula, lo cual hace inefectiva la inmunidad humoral.

c) Todos los virus pertenecientes a este grupo son potencialmente oncogénicos, y ha sido reconocida la asociación entre el virus de Epstein Barr y las enfermedades linfoproliferativas.

*Infecciones por citomegalovirus.* El citomegalovirus es el agente viral que más comúnmente afecta a este grupo de pacientes, y el que determina mayor morbimortalidad. Luego de la infección primaria con CMV, se desarrolla una inmunidad celular y humoral prolongada, pero el CMV permanece latente o persistente en el huésped. La persistencia viral es controlada en el individuo inmunocompetente por un sistema de inmunidad celular intacto. Linfocitos T específicos para el CMV protegen al huésped contra la enfermedad por este virus. La terapéutica inmunosupresora luego del trasplante se asocia con una replicación viral incontrolada e infección sintomática.

La infección por CMV se produce en el 8 al 35% de los recipientes de trasplante de órganos; cerca de la mitad de estas infecciones se asocian con enfermedad sintomática. Epidemiológicamente, se han reconocido tres patentes de infección por CMV. La infección primaria se produce cuando un recipiente seronegativo adquiere el CMV, habitualmente a partir de un órgano del donante con una infección latente o por transfusión sanguínea. La reactivación de la infección implica la reactivación endógena de un CMV latente en el recipiente; y la superinfección es la reinfección con una cepa exógena de CMV en un recipiente seropositivo.

La infección primaria con CMV se asocia con una mayor incidencia de enfermedad por CMV, inicio más temprano luego del trasplante, episodios recurrentes, mayor incidencia de diseminación y una mayor mortalidad. De forma similar, cuando mayor sea la intensidad de la inmunosupresión, mayor será el riesgo de una replicación viral incontrolada. Muchos de los compuestos administrados a los recipientes de trasplante tales como la prednisona y la terapéutica antilinfocítica pueden reactivar en forma directa al CMV. Tres estudios multicéntricos han mostrado una tendencia a una incidencia aumentada de sepsis por CMV en recipientes de trasplante de riñón que reciben micofenolato mofetilo en dosis de 3 g/día en relación a los regímenes basados en azatioprina.

El CMV puede producir efectos directos, incluyendo injuria tisular y enfermedad clínica, y una variedad de efectos indirectos que se indican en la Tabla 1. Dependiendo de la inmunidad pretrasplante y de la inmunosupresión postrasplante, la infección por CMV en los recipientes de trasplante de órganos sólidos produce un amplio rango de manifestaciones clínicas, desde la infección asintomática hasta una enfermedad grave, potencialmente fatal. La enfermedad por CMV es de severidad leve a moderada y rara vez fatal en la era actual del trasplante de órganos.

La infección sintomática leve por CMV, denominada “síndrome CMV” habitualmente se presenta en forma insidiosa con fiebre, anorexia y mal estado general sin otros síntomas o signos. La fiebre prolongada por tres o cuatro semanas puede ser la única manifestación de la infección sintomática. Pueden producirse mialgias, artralgias y artritis, pero el síndrome similar mononucleosis, con linfadenopatía y esplenomegalia, característico de los huéspedes inmunocompetentes, rara vez se presenta en los pacientes trasplantados. Son comunes las manifestaciones hematológicas de leucopenia, sin presencia de linfocitos atípicos, y trombocitopenia. El síndrome viral puede ser autolimitado o progresar a una enfermedad con compromiso orgánico evidente.

Las consecuencias de la enfermedad por CMV son similares en todos los pacientes trasplantados, pero es habitual que exista un compromiso orgánico específico en relación al órgano trasplantado. La hepatitis por CMV ocurre más frecuentemente en los recipientes de trasplante hepático, la pancreatitis por CMV en los trasplantados de páncreas, y la neumonitis por CMV afecta a los recipientes de trasplante pulmonar y cardiopulmonar, en especial a recipientes seronegativos que reciben un órgano seropositivo. Una forma de glomerulonefritis necrotizante con inclusiones intraglomerulares de CMV se ha descrito en trasplantados renales. En adición, la miocarditis, aunque rara, se presenta típicamente en recipientes de trasplantes cardiacos, pudiendo producir disfunción cardíaca.

Una presentación importante de la infección por CMV es la enfermedad gastrointestinal. El CMV puede afectar cualquier segmento del tracto digestivo desde el esófago y el estómago hasta el intestino delgado y grueso. Los síntomas incluyen disfagia, odinofagia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, hemorragia digestiva y diarrea. Se puede producir perforación intestinal. Se debe tener un alto índice de sospecha para colitis por CMV en cualquier recipiente de órgano que se presenta con sangrado digestivo bajo en los primeros cuatro meses que siguen al trasplante. La enteritis por CMV puede ser fatal, por lo que se requiere un diagnóstico precoz. Los hallazgos en la endoscopia incluyen eritema, erosiones difusas y ulceraciones localizadas. La biopsia tisular es esencial para confirmar el diagnóstico.

Un efecto importante de la infección por CMV en los pacientes trasplantados es la potenciación del estado neto de inmunosupresión, resultando en un aumento de la susceptibilidad a infecciones oportunistas con una variedad de patógenos, incluyendo superinfección pulmonar con *P. jiroveci*, *Aspergillus fumigatus* y bacterias; infecciones bacterianas en los trasplantados hepáticos; y sepsis generalizada en cualquier otro trasplante.

La infección por CMV también se ha asociado con disfunción del injerto, incluyendo rechazo precoz en el trasplante renal, disfunción miocárdica en el trasplante cardíaco, y rechazo en el trasplante hepático. Por último, la infección por CMV se ha relacionado con la activación del VEB para producir enfermedad linfoproliferativa.

Tabla 1. Efectos del citomegalovirus en los receptores de trasplante

*Efectos directos (agudos)*

- Eliminación asintomática del virus, seroconversión, o ambos
- Síndromes virales agudos: enfermedad tipo mononucleosis (fiebre y mialgias)
- Leucopenia o trombocitopenia
- Neumonitis con infiltrados intersticiales pulmonares
- Infección del injerto: hepatitis, neumonitis, nefritis, miocarditis o pancreatitis
- Infección de los tejidos nativos: retina, aparato digestivo, páncreas, cerebro

*Efectos indirectos (agudos y crónicos)*

- Rechazo del injerto y lesión directa
- Superinfección bacteriana en el pulmón
- Inmunosupresión con desarrollo de infecciones oportunistas

Activación del virus Epstein-Barr con producción de enfermedad linfoproliferativa  
Síndrome de conductos biliares evanescentes en el trasplante hepático  
Aterosclerosis coronaria acelerada en el trasplante cardiaco  
Bronquiolitis obliterante en el trasplante pulmonar  
Glomerulonefritis en el trasplante renal  
*Efectos tóxicos y alto costo de la medicación específica*

El diagnóstico clínico de enfermedad por CMV debe ser confirmado con la mayor rapidez con métodos bioquímicos, para la pronta institución de la terapéutica específica. Las pruebas para el diagnóstico pueden ser serológicas o virológicas.

La detección de anticuerpos tiene su mayor utilidad en la determinación del estado serológico del donante y receptor y para predecir el riesgo de desarrollo de infección primaria. Los métodos utilizados para la detección de anticuerpos anti CMV son la aglutinación de partículas de látex, el ELISA y la fijación de complemento. El método más utilizado es el de ELISA, del que existen varios productos comerciales. La serología es un marcador insensible de infección activa por CMV en los pacientes trasplantados, siendo de limitado valor diagnóstico. Muchos pacientes con cultivos positivos para CMV no muestran una evidencia concomitante de seroconversión.

El diagnóstico de la infección por CMV se basó tradicionalmente en el reconocimiento histológico de los cuerpos de inclusión citomegálicos que presentan el característico aspecto de ojo de buey en los especímenes teñidos con hematoxilina-eosina (Fig. 2); o por la demostración del ADN viral con técnicas de hibridización *in situ*. La demostración de los cuerpos de inclusión viral es específica (98%) pero poco sensible (22%). La biopsia de tejidos es un elemento importante para el diagnóstico de las causas de disfunción del injerto y pueden diferenciar la respuesta inflamatoria producida por el CMV del rechazo celular. La presencia de cuerpos de inclusión viral en biopsias hepáticas se correlaciona con enfermedad activa en la mayoría de los casos. Por el contrario, se puede detectar el CMV en cultivos de especímenes de biopsias que son negativos en la histopatología. La biopsia transbronquial, debido a su especificidad y sensibilidad superiores, es el método diagnóstico de elección ante la sospecha de neumonitis por CMV.

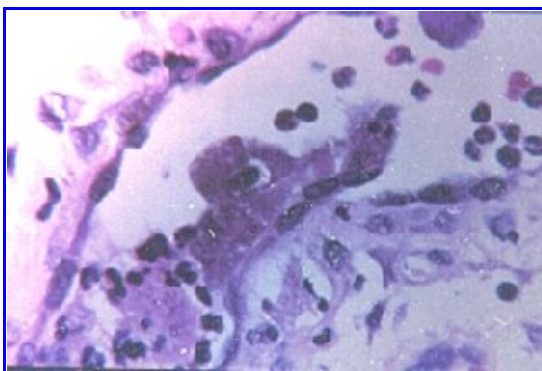


Fig. 2.- Lesión en el extremo de la incisión quirúrgica en un paciente con trasplante renal. La histopatología es compatible con infección por CMV.

El método habitualmente utilizado para demostrar la presencia de viremia por CMV es la lectura del efecto citopático del virus luego de la inoculación de especímenes clínicos en monocapas de fibroblastos, estando su utilidad clínica limitada por el tiempo prolongado (una a seis semanas), que requiere la positivización del procedimiento. La técnica de *shell vial* con especímenes centrifugados aumenta hasta cuatro veces la infectividad del inóculo, lo cual hace posible revelar la presencia del virus con anticuerpos monoclonales dirigidos contra la proteína temprana de 72 KDa a las 24 a 48 horas de la inoculación. Tiene una mayor incidencia de resultados falsos negativos, en particular porque el retardo en el procesamiento de las muestras compromete severamente la sensibilidad de la técnica.

Las técnicas actuales son la detección de la antigenemia y el uso de la reacción de la polimerasa en cadena (PCR). La detección de la antigenemia se realiza con el empleo de anticuerpos monoclonales contra una fosfoproteína del virus (pp65 o antígeno estructural tardío), la cual se hace evidente en los leucocitos y monocitos tomados directamente de la capa leucocitaria, con una técnica que insume entre cuatro y seis horas. El examen está limitado a la detección del virus en los leucocitos; la demostración de una señal positiva en la tinción en el núcleo de los leucocitos indica un resultado positivo. El número de células que expresan antígeno se correlaciona semicuantitativamente con la enfermedad sintomática por CMV, y según algunos autores la presencia de más de  $10^{10}$  células positivas precede a la enfermedad clínica en una semana.

La amplificación de ácidos nucleicos por PCR se ha convertido en un método diagnóstico disponible para el CMV, siendo utilizado en forma creciente en los trasplantados de órganos sólidos. Las técnicas de PCR pueden detectar el ADN CMV en los leucocitos de sangre periférica y en sangre total, así como el ARN CMV en los leucocitos. Aunque el CMV es un virus celular, el ADN CMV también puede ser detectado en suero y plasma.

La utilidad del método por PCR basado en la detección del ADN CMV en los leucocitos de sangre periférica está limitada por su excesiva sensibilidad, particularmente para predecir la enfermedad. En este sentido, se ha propuesto la PCR en plasma como un método sensible, pero más específico, para predecir la enfermedad por CMV. La PCR en plasma detecta el CMV, en forma simultánea o dentro de la semana de la antigenemia. Un avance notable en la detección en plasma es que permite el reconocimiento de la viremia en pacientes con neutropenia, en los cuales no se puede realizar la detección de la antigenemia ni la PCR sobre leucocitos.

La PCR para el ADN CMV puede ser un método excesivamente sensible, y llevar al sobretratamiento cuando se utiliza como herramienta para decidir la terapia empírica, en particular en pacientes seropositivos para CMV que tienen una alta incidencia de reactivación pero una baja progresión a la enfermedad. Por otra parte, la PCR para CMV puede permanecer positiva a pesar de la terapéutica antiviral por un prolongado período de tiempo, mientras que la antigenemia se negativiza más rápidamente; esto tiene implicancias para el monitoreo y para las decisiones respecto a cuando discontinuar la terapia antiviral.

Para identificar la replicación viral activa, algunos grupos han desarrollado técnicas de amplificación del mRNA viral en leucocitos. Se ha demostrado la presencia de CMV IE mRNA en monocitos y polimorfonucleares durante la infección activa. La ausencia de mRNA circulante se

asocia con una falta de síntomas asociados con el CMV, independientemente de la presencia o ausencia de ADN CMV. Es menos sensible, sin embargo que el reconocimiento del antígeno pp65 y del cultivo en *shell vial* para diagnosticar la enfermedad.

El conocimiento del estado de inmunidad para el CMV de donante y recipiente antes del trasplante permite prever que paciente desarrollará una enfermedad por CMV, pero la conjugación de donante y receptor negativo no es habitualmente posible debido a la escasez de órganos.

En los pacientes inmunocomprometidos CMV seronegativos, el mayor riesgo es la transmisión del CMV por transfusiones. El empleo de productos de la sangre CMV seronegativos ha reducido considerablemente el riesgo de infección asociada con la transfusión en estos pacientes, de un 28-57% a un 1-4%. Como consecuencia, los productos de la sangre CMV seronegativos son en la actualidad los recomendables para los recipientes de órganos sólidos. Desgraciadamente, la elevada demanda excede la disponibilidad de sangre CMV seronegativa. El CMV es un virus intracelular, que se desarrolla en el núcleo de los leucocitos y ocasionalmente en el citoplasma. El empleo de productos de la sangre con reducción leucocitaria se ha demostrado útil para prevenir la transmisión del CMV por esta vía.

En general, dos estrategias generales pueden emplearse para prevenir la enfermedad por CMV en pacientes sometidos a trasplante de órganos sólidos. La primera estrategia, conocida como “profilaxis”, consiste en la administración de antivirales o compuestos inmunológicos, inmediatamente después del trasplante, ya sea a todos los recipientes de trasplante o sólo a aquellos con alto riesgo de presentar enfermedad por CMV, tales como la combinación D+/R-. La segunda estrategia, conocida como “terapia empírica”, consiste en la administración de agentes antivirales luego del trasplante cuando existen evidencias de replicación viral detectada por métodos virológicos y/o moleculares.

Los regímenes profilácticos utilizados contra el CMV incluyen el empleo de antivirales como el aciclovir o el ganciclovir intravenoso y, más recientemente, el ganciclovir y el valaciclovir por vía oral; preparaciones de inmunoglobulinas hiperinmune o inespecífica o combinaciones de las terapéuticas anteriores.

Aunque se ha demostrado que el aciclovir en dosis de 3,2 g/día durante aproximadamente 100 días puede ser efectivo en la prevención del CMV en los trasplantados renales, no se ha demostrado una eficacia similar en recipientes de órganos extrarrenales. El régimen de profilaxis intravenosa con ganciclovir (5 mg/kg/día) durante cuatro semanas es el más ampliamente utilizado. El mismo ha demostrado ser útil en recipientes seropositivos, en los cuales la enfermedad por CMV se reduce del 46% al 9%. Sin embargo, este régimen es poco efectivo en pacientes D+/R-. Se ha sugerido que una terapéutica con ganciclovir de tiempo más prolongado y con menores dosis, o en días intermitentes, podría ser más efectiva. Kesten aconseja administrar ganciclovir (5 mg/kg/12 hs.) durante dos semanas, y luego una dosis de 5 mg/kg por día o tres veces por semana, por un total de 30 a 90 días. Recientemente se ha informado un resultado muy satisfactorio con el empleo oral del ganciclovir (3 g/día) en la profilaxis en recipientes de trasplante hepático, y en un grupo menor de trasplantados cardíacos y renales. El problema con el empleo del ganciclovir oral es la posibilidad de desarrollo de resistencia si se utiliza en forma masiva, y su elevado costo. Lowance y col. han comprobado que el tratamiento profiláctico con valaciclovir en dosis de 2 g por vía oral cuatro veces por día durante 90 días después del trasplante, es seguro y efectivo para prevenir la

enfermedad por CMV en el trasplante renal. Paya y col., por su parte, han comprobado que 900 mg por día de valganciclovir por vía oral son igualmente efectivos que 3 gr/día de ganciclovir oral.

La llamada terapia empírica se aplica sobre estratos de población de pacientes trasplantados con alto riesgo de desarrollar enfermedad por CMV, pero antes de la aparición de la misma. La administración depende de marcadores de laboratorio o de características del paciente que identifican un subgrupo de individuos con alto riesgo de enfermar, en un momento en que la intervención terapéutica puede ser muy efectiva para evitar el proceso mórbido. Comparado con la técnica profiláctica de administrar agentes antivirales a todos los pacientes, sólo los pacientes en riesgo reciben terapia específica. En este sentido, pocos enfermos reciben el agente antiviral, y probablemente por un periodo más corto de tiempo, existiendo ventajas en términos de costos, emergencia de cepas virales resistentes, y efectos colaterales de los medicamentos. Los exámenes de laboratorio que permiten identificar a los pacientes susceptibles incluyen el CMV DNA, AMPLICOR CMV, CMV MONITOR, o CMV RNA, o la detección de antigenemia mediante el reconocimiento de la proteína pp65. Otro grupo de enfermos susceptibles es aquel que recibe terapia antilinfocítica. Se debe administrar ganciclovir a todos los pacientes que reciben tratamiento antilinfocítico y que son CMV seropositivos o que reciben órganos de donantes CMV seropositivos.

Sobre la base de los datos disponibles, se admite que la profilaxis es la mejor estrategia para la prevención de la enfermedad por CMV en los siguientes pacientes: 1) todos los recipientes de trasplante de pulmón e intestino; 2) recipientes seronegativos para el CMV de trasplantes de corazón, hígado, riñón o páncreas de donantes seropositivos; y 3) aquellos recipientes seropositivos para el CMV de trasplantes de corazón, hígado, riñón o páncreas que reciben terapia de inducción con anticuerpos para las células T. La razón para esta estrategia es que la mayoría de estos pacientes desarrollarán en última instancia una enfermedad por CMV, por lo tanto, la aplicación de tratamiento empírico es redundante puesto que la mayoría de los individuos deberán ser tratados con agentes antivirales.

Los riesgos del método profiláctico para evitar el desarrollo de enfermedad por CMV son la resistencia a los compuestos antivirales y el desarrollo de una enfermedad tardía por CMV en recipientes seronegativos de trasplante a partir de donantes seropositivos. N. Singh ha propuesto que la enfermedad tardía por CMV en pacientes que reciben profilaxis prolongada es el resultado de la recuperación demorada de la respuesta específica de células T contra el CMV. La falta de reconstitución de la inmunidad celular específica en estos pacientes sería un factor significativo en el desarrollo subsecuente de enfermedad por CMV. La enfermedad tardía por CMV tiene una evolución más grave que la forma precoz, con mayor proporción de pacientes presentando una forma invasiva tisular de la enfermedad. La enfermedad tardía por CMV se asocia en forma independiente con el riesgo de muerte, en particular en receptores de trasplante hepático.

El tratamiento se instituye en pacientes con enfermedad sintomática, en pacientes virémicos y ante el diagnóstico de enfermedad invasiva por CMV. El ganciclovir es la droga antiviral de elección, utilizándose en dosis de 5 mg/Kg dos veces por día durante dos a cuatro semanas por vía intravenosa. La administración de gammaglobulina hiperinmune no es de rutina, excepto en pacientes con trasplante de médula ósea o con diagnóstico de neumonitis por CMV. Se debe tener la certeza de la desaparición de la viremia antes de suspender la terapia intravenosa, ya que de lo contrario se producen recaídas hasta en el 50% de los pacientes. La recaída es más común y la enfermedad más severa en presencia de compromiso del aparato gastrointestinal, sugiriendo que

en este caso se requiere un tratamiento más prolongado. La resistencia del CMV al ganciclovir es rara en pacientes con trasplante de órganos sólidos, aun en aquéllos que fueron sometidos a cursos prolongados de profilaxis previa al diagnóstico de enfermedad por CMV. En tales casos se debe realizar tratamiento con valganciclovir, foscarnet o cidofovir.

*Infecciones por virus herpes simplex (HSV).* El virus del herpes simple (HSV) causa habitualmente una enfermedad por reactivación, pero también se han descrito infecciones primarias, transmitidas por contacto persona a persona o por vía del aloinjerto. En el 75% de los recipientes adultos de trasplante de riñón se reconocen anticuerpos para el virus del herpes simple; el virus permanece latente en los ganglios nerviosos sensitivos. La reactivación se caracteriza por lesiones mucocutaneas orales o genitales (Fig. 3), habitualmente durante el primer mes postrasplante, en alrededor de un tercio de los adultos y 8% de la población pediátrica. La reactivación o la infección primaria pueden ocasionalmente producir neumonitis, traqueobronquitis, esofagitis, hepatitis o infección diseminada.

En las lesiones mucocutaneas se puede emplear como terapéutica el aciclovir, famciclovir o valaciclovir por vía oral; en las formas más severas de la enfermedad se debe utilizar el aciclovir intravenoso en dosis de 10 mg/kg cada ocho horas. Aunque más tóxicos que el aciclovir, el ganciclovir, cidofovir y foscarnet también son efectivos contra el HSV. El micofenolato mofetilo potencia los efectos del aciclovir.

*Infecciones por virus varicela-zoster.* El virus de la varicela-zoster (VZV) produce dos cuadros clínicos distintos luego del trasplante. El 90% de los recipientes adultos de trasplante de riñón son VZV seropositivos antes del trasplante, la reactivación en este grupo causa herpes zoster. El restante 10% es seronegativo y se encuentra en riesgo de infección primaria.

La reactivación localizada en un dermatoma resulta en un herpes zoster, produciéndose en un 14% de recipientes de trasplante de riñón, en un tiempo promedio de siete meses después del trasplante (Fig. 4). La reactivación puede progresar desde un zoster a una infección cutánea diseminada o presentarse inicialmente como una varicela diseminada. Se ha sugerido que la forma varicelar diseminada es más común en los recipientes pediátricos.



Fig. 3.- Herpes simplex en región perianal en paciente sometido a trasplante renal.



Fig. 4.- Reactivación de herpes zoster en paciente sometido a trasplante cardiaco.

La infección primaria por VZV se produce luego de la exposición de un recipiente seronegativo al VZV. El virus es transmitido por contacto con un individuo infectado, probablemente por vía respiratoria. Es incierto si el VZV puede ser transmitido por el injerto. La infección primaria puede presentarse en cualquier momento luego del trasplante, y aunque es rara, puede producir una infección diseminada grave caracterizada por lesiones cutáneas extensas, a veces hemorrágicas, neumonía (Fig. 5), encefalitis, pancreatitis, hepatitis y coagulación intravascular diseminada.

Para la varicela, el aciclovir intravenoso es la droga de elección; para el herpes zoster, se puede utilizar aciclovir oral o intravenoso, famciclovir oral o valaciclovir oral. Si bien las formas graves no son la regla, cuando se presentan deben ser tratadas con aciclovir intravenoso en dosis de 10 mg/Kg tres veces por día. No hay datos suficientes con respecto a la utilidad de la gammaglobulina hiperinmune en las formas clínicas graves, pero se debe utilizar en los pacientes con serología negativa que han sido expuestos a cualquier lesión provocada por VZV.



Fig. 5.- Varicela/zoster en paciente sometido a trasplante hepático. Se observa la neumonitis asociada a la lesión cutánea diseminada

*Infecciones por virus Epstein-Barr.* La infección primaria por EBV se produce en el 70-80% de los receptores seronegativos, y la reactivación del virus en el 30-40% de los receptores seropositivos. La presencia del virus de Epstein-Barr en forma de epitomas determina la capacidad de expresar genes esenciales para la transformación de los linfocitos y para provocar enfermedades linfoproliferativas. Esta acción sería específica del EBV tipo I. En los pacientes inmunodeprimidos, los linfocitos B inmortalizados presentan evidencias de linfoproliferación con gran producción de factores de crecimiento e IL-6. Este hecho se vería favorecido por la coinfección con otros virus inmunomoduladores, en particular el CMV.

La incidencia de enfermedad linfoproliferativa postrasplante (ELPT) asociada a VEB entre el 0,7% de la población de pacientes trasplantados renales hasta el 32% en niños con trasplante de intestino delgado. La incidencia en trasplantados de pulmón es de alrededor del 2,5%. La excreción viral es más importante en pacientes con infección primaria que en pacientes con cuadros de reactivación, teniendo esta subpoblación mayor riesgo de ELPT. Otros factores

asociados con un aumento de incidencia de ELPT son el número de linfocitos infectados y transformados por VEB y la disminución de la capacidad de los linfocitos T citotóxicos como células de vigilancia. Los factores de riesgo para la ELPT incluyen la seronegatividad antes del trasplante, el trasplante en niños, el empleo de terapia antilinfocítica para el rechazo, la administración de tacrolimus más que ciclosporina para la inmunosupresión, y el estado CMV D+/R-

Las manifestaciones clínicas de la ELPT consisten en fiebre como signo único; síndrome tipo mononucleosis, con fiebre, malestar general, linfadenopatías y faringoamigdalitis; síntomas gastrointestinales que en casos graves pueden provocar sangrado, dolor abdominal, perforación u obstrucción; insuficiencia hepática; y alteraciones del sistema nervioso central con convulsiones o signos de foco, como consecuencia de un proceso desmielinizante.

La detección y cuantificación del ADN del virus en la sangre se ha utilizado como marcador pronóstico para el desarrollo de desordenes linfoproliferativos. Se ha comprobado que la carga de ADN EBV en el momento del diagnóstico de la enfermedad linfoproliferativa está elevada  $10^3$  a  $10^4$  veces en comparación con el nivel detectado durante la latencia. Esto ofrece la oportunidad de intervenir antes de que se desarrolle una enfermedad sintomática.

El estudio histopatológico de los ganglios puede mostrar hiperplasia reactiva inespecífica, hiperplasia polimórfica de células B, linfoma polimórfico de células B y sarcoma inmunoblástico, siendo la forma monoclonal de peor pronóstico.

El 20% de los pacientes mejoran con la suspensión de la inmunosupresión, asociada con altas dosis de aciclovir o ganciclovir si se sospecha la presencia de replicación viral activa. Otras opciones terapéuticas incluyen empleo de anticuerpos monoclonales anticélulas B, alfa interferón, gammaglobulina intravenosa, radioterapia o cirugía si la enfermedad se halla localizada. En la actualidad se encuentra en evaluación el tratamiento con rituximab, que es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el antígeno CD20. El mecanismo exacto por el cual elimina las células tumorales *in vivo* no es conocido, pero probablemente involucre una citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos.

Se ha descrito una asociación del VEB con el carcinoma de células escamosas, sarcoma, carcinoma del colon y del estómago, linfoma de células T., enfermedad de Hodgkin y tumores de músculo liso en recipientes de trasplante de riñón.

*Herpes virus humano 6 (HHV-6)*. Existe evidencia creciente que sugiere que el HHV-6 puede ser un patógeno significativo en recipientes de trasplante. La invasión tisular por el virus fue documentada en recipientes de trasplante hepático. La citopenia y la neumonitis intersticial fueron las manifestaciones clínicas más frecuentemente descritas. Aunque los pacientes con forma precoz de infección por HHV-6, ocurriendo dentro del primer mes del trasplante, responden al tratamiento antiviral con resolución rápida de los síntomas, aquéllos con formas tardías presentan supresión de la médula ósea con un curso clínico prolongado.

La infección por HHV-6 se documentó como factor de riesgo para la infección subsecuente con CMV en recipientes de trasplante de hígado, en particular en aquéllos con combinación recipiente positivo/donante positivo. El HHV-6 también es una causa significativa de fiebre de origen desconocido en recipientes de trasplante. En una serie de recipientes de trasplante hepático,

27% de 45 episodios febriles fueron considerados de origen desconocido, de los cuales el 50% pudieron ser atribuidos al HHV-6. Algo similar se constató en recipientes de trasplante renal.

La variante A del HHV-6 se considera más virulenta y con mayor neurotropismo que la variante HHV-6 B. Afortunadamente, la mayoría de las infecciones en recipientes de trasplante son causadas por la variante B, siendo la depresión medular el efecto clínico más frecuentemente descrito.

En la Tabla 2 se indican los criterios para iniciar tratamiento de la infección por HHV-6 en recipientes de trasplante. La susceptibilidad a los antivirales del HHV-6 es similar a la del CMV. El virus es poco sensible al aciclovir, pero es sensible al ganciclovir (IC<sub>50</sub> de 1,0 a 2,5 μmol/l) y al foscarnet (IC<sub>50</sub> de 49 a 67 μmol/l).

Tabla 2. Criterios para iniciar tratamiento de la infección por HHV-6 en recipientes de trasplante

Documentación de una infección activa por un resultado positivo en alguno de los siguientes tests:

- Aislamiento del HHV-6 en cultivo celular de la sangre, fluidos orgánicos o tejidos
- PCR positiva para el HHV-6 utilizando un espécimen acelular tal como LCR, material de lavado broncoalveolar, plasma de médula ósea o suero
- Tinción inmunohistoquímica positiva en un espécimen de biopsia tisular o material citológico
- Prueba de *cell vial* rápido sobre células blanco (MRC-5 fibroblastos)
- Presencia de una de las tres manifestaciones clínicas documentadas de la infección por HHV-6: supresión de la médula ósea, neumonitis o encefalitis.

*Virus de la hepatitis C.* En la actualidad, la cirrosis relacionada con el virus de la hepatitis C (HCV) es la indicación más frecuente del trasplante hepático en muchos países. En contraste con otras indicaciones de trasplante hepático tales como la cirrosis inducida por alcohol, la enfermedad colestática del hígado o la cirrosis criptogénica; la recurrencia de la infección, definida por niveles detectables de HCV RNA, es un fenómeno casi universal.

En forma característica, los niveles séricos de HCV RNA aumentan rápidamente desde la segunda semana del trasplante, alcanzando su máximo en 1-3 meses, alcanzando al año del trasplante niveles que son 10 a 20 veces más elevados que los niveles medios pretrasplante. Los niveles de viremia al año postrasplante habitualmente alcanzan un plateau de 1-2 log más altos que los niveles pretrasplante.

La reinfección del hígado trasplantado se reconoce a nivel virológico ya sea por un aumento de los niveles séricos de HCV RNA o por la detección del HCV RNA en el injerto. En el suero, el RNA se ha reconocido tan tempranamente como 48 horas después del trasplante, y la expresión de antígenos HCV en los hepatocitos alrededor de los 10 días del trasplante en el 25% de los pacientes.

La observación clínica y los análisis evolutivos indican que la progresión histológica de la hepatitis C crónica es más agresiva luego del trasplante hepático, y en muchos estudios, se asocia con una reducción de la sobrevida del paciente y del injerto en comparación con pacientes trasplantados no HCV.

La recurrencia de la infección HCV se caracteriza por la progresión a la cirrosis en 6-23% de los pacientes en una media de 3-4 años luego del trasplante, con una probabilidad acumulativa de desarrollar cirrosis del injerto estimada en 30% a los cinco años, en comparación con el 5% en la población no trasplantada. En forma similar, la velocidad de progresión de la descompensación hepática a la muerte luego del desarrollo de cirrosis en pacientes trasplantados infectados con HCV es acelerada en comparación con pacientes inmunocompetentes no trasplantados infectados con este virus. Aproximadamente 10-25% de los pacientes con enfermedad recurrente mueren o requieren retrasplante dentro de los cinco años del trasplante original.

Existen escasas evidencias que la reinfección precoz del implante y el subsiguiente aumento en los niveles de HCV necesariamente se asocien con un aumento de las enzimas hepáticas. La hepatitis se hace más evidente a los 1-3 meses del trasplante, cuando todos los pacientes son HCV RNA positivos en el suero y el antígeno HCV core puede ser detectado en más del 90% de los especímenes de biopsia.

En general, existen tres formas de enfermedad HCV postrasplante: recurrencia aguda, recurrencia crónica, y una rara forma de enfermedad colestática primaria denominada hepatitis colestática fibrosante. En el primer escenario, la biopsia se caracteriza por infiltrados lobulares, varios grados de necrosis hepatocítica e infiltración grasa característica de la infección aguda HCV en la población no trasplantada. La patente enzimática incluye elevaciones moderadas de la alanina aminotransferasa y de la bilirrubina total. Esta injuria puede evolucionar en el tiempo a una hepatitis crónica con significativos infiltrados portales y lobulares, varios grados de necrosis hepatocítica y bandas de fibrosis porta-porta. La respuesta inmune en la infección crónica recurrente simula la de la infección crónica en los pacientes inmunocompetentes: una respuesta progresiva no específica Th1 con apoptosis y compromiso de las vías de fibrosis.

Se debe tener en cuenta que el aumento de las enzimas hepáticas carece de sensibilidad y especificidad (rechazo, isquemia, infecciones oportunistas, etc.) en el postoperatorio del trasplante hepático. Aproximadamente 20-30% de los pacientes con infección y enfermedad recurrente HCV presentan niveles normales persistentes de alanina aminotransferasas en el suero y nunca desarrollan una patente bioquímica de hepatitis clínica en el periodo postrasplante. El diagnóstico de infección HCV postrasplante puede ser dificultoso ya que se admite que los tests de reconocimiento de anticuerpos (EIA1, EIA2 y RIBA2) pueden presentar una tasa de falsos negativos de hasta el 30%. Se deben utilizar métodos destinados a la detección del ARN viral en el suero, habiéndose descrito una técnica por PCR y una técnica denominada b-ADN (*branched-chain DNA*), que constituyen métodos altamente sensibles para la detección de la infección postrasplante.

Recientemente se ha enfatizado la importancia de las biopsias por protocolo en esta población ya que muchos pacientes con enfermedad recurrente no serán diagnosticados correctamente si se asume una correlación clínica con las transaminasas normales.

El curso de la infección por HCV en el periodo postrasplante es muy variable y poco conocido; sin embargo, una serie de factores predictivos de riesgo se han asociado con una forma más agresiva de infección. El primer Internacional Liver Transplant Society Consensus Panel para el diagnóstico y manejo de la infección HCV postrasplante ha definido varias categorías de factores de riesgo: pretrasplante, postrasplante, relacionados con el recipiente, con el virus, y otros. Este grupo identificó la edad avanzada del receptor, el sexo femenino, la severidad de la enfermedad antes del trasplante, y la raza (asiática, afro-americana) como factores que limitan la sobrevida. Uno de los factores más consistentes asociados con la progresión a la fibrosis parece ser el uso de donantes mayores. Otros factores incluyen el hígado graso y el prolongado tiempo de isquemia. La presencia de una carga viral elevada en el momento del trasplante se ha asociado con mala evolución. Otros factores del genotipo viral (1b y cuasi-especies) no parecen desempeñar un rol importante en la progresión a la fibrosis. El impacto del régimen de inmunosupresión es de mucho interés; sólo el uso de bolos de esteroides y de anticuerpos monoclonales parece tener una clara relación negativa con la severidad de la recurrencia del HCV. Informes recientes sugieren que la recurrencia de la infección HCV se produce más rápido y es más agresiva en la población de recipientes de órganos de donantes vivos en comparación con aquellos que reciben hígados cadavéricos.

Al momento actual no existe ningún estudio controlado definitivo que determine el método óptimo para evitar o tratar la recurrencia de la infección por HCV luego del trasplante hepático. Se han utilizado varias medidas para encarar este problema: terapéutica antiviral pretrasplante, terapéutica pre-emptiva en el periodo postrasplante inmediato, y terapéutica postrasplante cuando se reconoce la recurrencia. Las drogas utilizadas han sido el interferón y el interferón pegilado, con o sin ribavirina.

La terapéutica pretrasplante probablemente quede limitada a pacientes cirróticos Child A o B que puedan tolerar los efectos colaterales de las drogas. La terapéutica pre-emptiva luego del trasplante hepático se sustenta en el hecho que el interferón es más efectivo en pacientes con baja carga viral, aunque su aplicabilidad es dificultosa y su eficacia baja. La estrategia más aplicable es el tratamiento de la enfermedad establecida con interferón pegilado y ribavirina, aunque se admite que se requieren estudios más completos para definir la relación costo-efectividad y la aplicabilidad de este régimen. Un régimen razonable consiste en iniciar interferón pegilado al 50% de la dosis calculada por peso y aumentarla, si se tolera, a la dosis máxima en un periodo de semanas. La ribavirina debe iniciarse a una dosis de 400 mg dos veces por día y ajustada en base a la función renal y a la tolerancia hematológica. Los efectos colaterales tales como la anemia, leucopenia y depresión pueden ser controlados con eritropoyetina, factores estimulantes de colonia y antidepresivos.

*Virus de la hepatitis B.* Se ha documentado una recurrencia de la hepatitis por virus B (HBV) en el 78 al 90% de los pacientes que han recibido trasplante hepático como consecuencia de una enfermedad por HBV. El HBV afecta en forma adversa al paciente y al injerto; a los tres años, sobreviven sólo el 54% de los pacientes con recurrencia del HBV contra el 83% de los que permanecen negativos para el antígeno de superficie. La recurrencia de la hepatitis inducida por el HBV habitualmente se observa dentro de los primeros seis meses luego del trasplante hepático, con una rápida transición a una hepatitis crónica activa en 9-12 meses y a la cirrosis en los dos o tres años que siguen al trasplante.

Los pacientes con cirrosis por HBV que son elegibles para trasplante pueden ser divididos en dos categorías: aquellos con alto riesgo de re-infección y aquellos con bajo riesgo de re-infección. La categoría de alto riesgo incluye a aquellos pacientes cirróticos que son HbeAg-positivos, o HbeAg-negativos pero con niveles detectables en suero de HBV DNA, y aquellos que desarrollan resistencia a la lamivudina antes del trasplante. Los de bajo riesgo incluyen aquellos con HBV fulminante, coinfección con hepatitis D, pacientes cirróticos que son HbeAg-negativos con niveles no detectables de HBV DNA y aquellos que bajo terapéutica con lamivudina presentan niveles indetectables de HBV DNA. La clave de la clasificación es la detección de HBV DNA.

La inmunoglobulina específica con altos títulos contra el HBV (HBIg) reduce en forma efectiva la incidencia de hepatitis inducida por el HBV del 76% al 19%. Se han propuesto varios protocolos con una variedad de esquemas de dosis para la HBIg, pero la práctica corriente es administrar 10.000 UI por día durante la primera semana luego del trasplante y luego con intervalos de tres a cuatro semanas. El objetivo es alcanzar niveles séricos de >100 UI, aunque en algunos centros se considera que lo ideal es >500 UI. La duración del tratamiento podría ser por vida, debido a que la discontinuación luego de 6-12 meses se asocia con una alta incidencia de recurrencia. Un hecho a considerar es el elevado costo del tratamiento. Debido a que el 30% de los pacientes trasplantados no virémicos desarrollan recurrencia de la infección HBV en el injerto a pesar del tratamiento con HBIg, se han propuesto medidas preventivas adicionales.

La lamivudina o 3TC, un análogo nucleósido, presenta actividad antiviral a través de la inhibición de la ADN-polimerasa del HBV. Varios ensayos han demostrado la seguridad y eficacia de la lamivudina tanto en el tratamiento de la infección crónica HBV como en la profilaxis de la recurrencia luego del trasplante. A pesar de esto, los resultados de seguimiento han demostrado la aparición de cepas resistentes y reinfección del injerto hasta en el 36% de los casos.

Dada la incidencia de recurrencia con un solo agente, varios centros han investigado una combinación de HBIg y lamivudina como régimen profiláctico contra la recurrencia del HBV luego del trasplante. La razón para la combinación surge de las consideraciones teóricas que sugieren que un efecto sinérgico reduce la presión de selección para la emergencia de cepas virales resistentes. La inhibición de la replicación viral con lamivudina puede reducir la posibilidad que una alta carga viral supere la capacidad de unión de la HBIg, permitiendo un clearance viral más rápido. Por otra parte, la inmunidad humoral provista por la HBIg puede confinar al virus a sitios extrahepáticos, donde la replicación viral no es tan eficiente, disminuyendo la posibilidad de que surjan cepas resistentes a la lamivudina. En el momento actual, la combinación de HBIg con lamivudina es el *standard of care* para la profilaxis de la reinfección con HBV.

El adefovir (ADV) se ha utilizado en pacientes trasplantados por más de dos años y recientemente se han publicado los resultados de un estudio internacional (Schiff y col.). El ADV es activo contra las cepas resistentes a la lamivudina de HBV y este estudio informa los resultados del empleo de la droga en 196 pacientes que desarrollaron cepas resistentes del virus a la lamivudina luego del trasplante. El 34% de los pacientes fue capaz de eliminar el HBV DNA viral del suero, el 49% de los pacientes tuvo un retorno a lo normal de las aminotransferasas, y el 90% demostró una mejoría en el score CPT. Estos datos sugieren que las cepas lamivudina resistentes del HBV podrían no constituir una clara contraindicación al trasplante, existiendo una estrategia efectiva para el control de las mismas luego del implante.

Los recipientes de trasplante que no son inmunes para el HBV deben recibir la vacuna respectiva antes del trasplante. Los pacientes previamente vacunados que tienen antígeno de superficie para hepatitis B negativo deben ser evaluados anualmente para anticuerpos anti-HBV y deben recibir refuerzos cuando el título disminuye a <10 mIU/mL. No deben ser utilizados órganos de donantes que son positivos para el antígeno de superficie HBV.

### **Infecciones micóticas**

Entre el 8 y el 15% de los recipientes de órganos pueden presentar infecciones micóticas. Más del 80% de las mismas se producen en los primeros tres meses que siguen al trasplante. La colonización fúngica, el tiempo prolongado de cirugía, la asistencia respiratoria mecánica, el empleo de nutrición parenteral, los múltiples tratamientos antirrechazo, el retrasplante, el volumen de sangre transfundida, la diabetes, el empleo prolongado de antibióticos, la leucopenia, la edad avanzada y la infección por CMV y por herpes virus 6 se han reconocido como factores de riesgo para las infecciones micóticas invasivas en estos pacientes.

Se han citado múltiples factores de riesgo para infecciones fúngicas luego del trasplante de órganos sólidos, propias de los periodos preoperatorio, intraoperatorio y posoperatorio (Tabla 3).

Tabla 3.- Factores de riesgo para el desarrollo de infecciones micóticas luego del trasplante hepático.

Preoperatorio	Intraoperatorio	Posoperatorio
Severidad de la enfermedad de base	Prolongado tiempo operatorio	Prolongada estadía en UTI o en el hospital
Hepatitis fulminante	Infusión de grandes cantidades de sangre	Prolongado uso de antibióticos
Insuficiencia renal	Anastomosis colédoco-yeyunal	Insuficiencia renal
Anemia		Complicaciones quirúrgicas
Infecciones micóticas previas		Complicaciones vasculares
		Terapia antirrechazo específica
		Infección por CMV y herpes 6
		Reoperaciones
		Retrasplante
		Infecciones bacterianas

Las especies de *Aspergillus* y *Candida* constituyen patógenos significativos en la población de trasplantados de órganos sólidos. En comparación con los recipientes de trasplante cardíaco, pulmonar o de pulmón-corazón, en los cuales la incidencia de infección por *Aspergillus* es más elevada que por *Candida*, más de la mitad de las infecciones fúngicas invasivas observadas en recipientes de trasplante renal o hepático son causadas por organismos del género *Candida*. El resto son causadas por *Aspergillus*, *Cryptococcus*, hongos dimórficos y otros hongos oportunistas.

Dentro de las especies *Aspergillus*, los más frecuentemente implicados en los pacientes trasplantados son el *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* y *Aspergillus terreus*. Los casos deben ser definidos utilizando modificaciones del Mycoses Study Group Criteria. Un caso *definitivo* debe ser definido por una enfermedad clínicamente compatible acompañada por una biopsia tisular con aislamiento de especies de *Aspergillus* en cultivo y o un examen histopatológico que muestre hifas compatibles con el organismo. Un caso *probable* se define como un cuadro clínico compatible incluyendo neumonía, infiltrados cavitarios o nódulos, signos de sinusitis, hemoptisis o dolor pleurítico en un paciente con riesgo de aspergillosis invasiva que tiene un cultivo positivo para una especie de *Aspergillus* en lavado broncoalveolar, o dos cultivos de esputo positivos, o una tinción citológica. Los signos radiográficos tales como el signo del halo o el signo de la media luna en la tomografía de tórax, y la detección del antígeno de *Aspergillus* en suero o lavado broncoalveolar también se considera criterio para una enfermedad clínicamente compatible. Los casos *posibles* se basan en características clínicas incluyendo nuevos infiltrados pulmonares en un paciente de alto riesgo pero sin documentación de evidencia micológica de infección invasiva por *Aspergillus*.

La infección micótica invasiva se produce en el 15 al 35% de los recipientes de trasplante pulmonar, siendo el *Aspergillus* el responsable de más del 50% de las mismas. Este hongo habitualmente se adquiere en la comunidad, aunque también puede adquirirse a partir de la exposición a construcciones dentro del ambiente hospitalario. Las puertas de entrada son los pulmones, senos nasales y la piel. La infección por *Aspergillus* afecta al 0,7% de los recipientes de trasplante renal y al 2 al 6% de los trasplantados hepáticos. La mayoría de las infecciones causadas por *Aspergillus* spp ocurren en los primeros tres meses que siguen al trasplante.

Cuando se produce la infección tisular, la invasión de los vasos sanguíneos es la regla, explicando los tres hallazgos cardinales de la aspergillosis invasiva en los pacientes trasplantados: infarto tisular, hemorragia y diseminación con siembra metastásica. En el 70% de los casos el cuadro se caracteriza por malestar general, tos, fiebre, dolor pleurítico, hemoptisis e hipoxemia, tratándose de una neumonitis necrotizante con invasión vascular con micro y macroinfartos. La traqueobronquitis es una entidad observada exclusivamente en receptores de trasplante pulmonar. Los hallazgos en la radiografía de tórax incluyen opacidades nodulares, infiltrados intersticiales, enfermedad cavitaria o una patente similar a la embolia de pulmón.

Desde el pulmón, el *Aspergillus* se puede diseminar a cualquier órgano, incluyendo el cerebro, hígado, bazo, riñón, corazón, pericardio, vasos sanguíneos, tracto digestivo y otros. Las manifestaciones clínicas de la forma neurológica incluyen alteraciones del estado mental, depresión difusa del SNC, convulsiones, ACV febril y cefaleas. La TAC de cráneo revela lesiones de baja densidad con mínimo refuerzo por el contraste.

Aunque los métodos rutinarios de laboratorio (evaluación histológica por microscopía y cultivos) pueden detectar en forma efectiva la mayoría de las infecciones micóticas, el fracaso en diagnosticar las infecciones invasivas por *Aspergillus* en forma temprana constituye una limitación mayor de estos métodos. El hallazgo de *Aspergillus* en cultivos es altamente predictivo de aspergillosis invasiva en los recipientes de trasplante hepático y cardiaco; sin embargo, una proporción significativa de recipientes de trasplante con aspergillosis invasiva no tienen cultivos positivos antes de la muerte. Aunque la aparición de infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax no es específica para el diagnóstico de aspergillosis pulmonar, la tomografía de tórax de alta

resolución puede mostrar signos característicos y permitir un diagnóstico temprano de la infección. La tomografía de tórax sistemática ha probado ser de valor para el diagnóstico precoz de la aspergillosis invasiva en los pacientes neutropénicos febriles.

El enzimoimmunoensayo con *Platelia Aspergillus* es un método para detectar el galactomannan del hongo en el suero humano. El galactomannan es un componente polisacárido de la pared celular de las especies de *Aspergillus* que es liberado en la circulación durante el crecimiento del hongo en los tejidos. Un examen de ELISA permite detectar el compuesto en el suero. Este ensayo para el diagnóstico de la aspergillosis, de reciente aplicación, es sensible (80,7%) y específico (89,2%). Un resultado negativo no descarta el diagnóstico, debiendo repetirse el test si se sospecha la enfermedad. Este ensayo no es tan útil en pacientes no neutropénicos, en aquellos que reciben agentes antimicóticos, en los niños y en recipientes de trasplante de órganos sólidos. Por otra parte, múltiples informes han documentado la aparición de resultados falsos positivos en pacientes que están recibiendo piperacilina-tazobactam.

La mortalidad de la aspergillosis invasiva es superior al 90%; la forma localizada al pulmón tiene mejor pronóstico.

Durante décadas, la droga de elección para el tratamiento de la aspergillosis invasiva fue la anfotericina B deoxicolato en dosis de 1 a 1,5 mg/Kg/día, junto con la extirpación quirúrgica de la lesión si ello es posible. El uso de la anfotericina B se asocia con nefrotoxicidad en los recipientes de trasplante que reciben a su vez ciclosporina o tacrolimus, y hasta el 18% pueden requerir hemodiálisis. A pesar de su elevado costo, muchos autores aconsejan el empleo de las preparaciones liposomales de anfotericina como primera línea de terapéutica en la aspergillosis invasiva, debido a su menor potencial de nefrotoxicidad. El itraconazol no es recomendable como terapéutica de primera línea, aunque la preparación en jarabe de ciclodextrina podría ser útil como droga de segunda línea.

El voriconazol es un triazol de amplio espectro de nueva generación, que es activo *in vitro* contra distintas especies de hongos, incluyendo las especies *aspergillus*. Herbrecht y col. realizaron un estudio randomizado, no ciego, utilizando voriconazol (dos dosis de 6 mg/kg en el día 1 y luego 4 mg/kg dos veces al día por al menos siete días, seguidos por 200 mg por vía oral dos veces por día) o anfotericina B deoxicolato en las dosis habituales. Luego de 12 semanas de tratamiento, se observó una respuesta parcial o completa en el 52,8% de los pacientes que recibieron voriconazol y en el 31,6% de aquellos que recibieron anfotericina. La sobrevida a las 12 semanas fue del 70,8% y 57,9%, respectivamente. En vista de la magnitud de estas diferencias, muchos autores han concluido que el voriconazol sería la droga de primera elección para el tratamiento de la aspergillosis invasiva. En las formas refractarias al tratamiento con una sola droga, se han intentado diversas combinaciones, de la cual la recomendable en la actualidad sería la de voriconazol con caspofungina.

Dentro de la especie *Candida*, la *Candida albicans* es el agente etiológico más común, pero también se han aislado en pacientes inmunodeprimidos *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei* y *Torulopsis glabrata*. La *Candida sp.* provoca en general lesión mucocutánea de cavidad oral (Fig. 6) esófago, intertrigos cutáneos y candidiasis vaginal. Cuando se localiza en el aparato urinario puede asociarse con un proceso obstructivo producido por la llamada

bola fúngica. La candidiasis diseminada generalmente es de tipo nosocomial, accediendo al organismo a través de los catéteres venosos.



Fig. 6.- Micosis oral diseminada en paciente sometido a trasplante renal.

En el trasplante hepático y pancreático, la *Candida albicans* puede producir infección intraabdominal, en general como resultado de la disrupción quirúrgica del tracto gastrointestinal y biliar o por sobrecrecimiento relacionado con la administración de antibióticos. Las manifestaciones incluyen abscesos abdominales, colangitis recurrente asociada a estenosis de la vía biliar, peritonitis y candidemia. Debido a la relación de las especies de *Candida* con los procedimientos quirúrgicos e invasivos, la mayoría de las infecciones se producen durante el periodo postrasplante inmediato. El diagnóstico requiere el cultivo de sitios normalmente estériles: sangre, fluido de absceso, tejidos y orina.

La candidiasis mucocutánea puede ser tratada con antifúngicos tópicos o sistémicos, con nistatina en forma tópica o fluconazol en candidiasis oral, esofágica y vaginal. El tratamiento de la candiduria puede realizarse con anfotericina B en forma tópica o endovenosa en dosis bajas, o con fluconazol. En estos casos se debe excluir sistemáticamente la presencia de una bola fúngica con ecografía renovesical. La candidiasis invasiva se debe tratar con anfotericina B en dosis de 0,5 a 0,7 mg/Kg/día y en infecciones severas la dosis se puede aumentar hasta 1 mg/Kg/día, debiendo mantenerse el tratamiento durante dos a cuatro semanas o hasta completar una dosis total de 1 a 1,5 gramos. En la fungemia secundaria a catéteres endovenosos los mismos deben ser retirados. Como tratamiento alternativo se puede utilizar el fluconazol en dosis de 400-800 mg/día.

El *Criptococo neoformans* es el agente causal más común de infección del sistema nervioso central en los pacientes trasplantados. La incidencia reportada es de 2,4% en trasplante hepático, 2% en trasplante pulmonar, 3% en trasplante cardiaco, y 2,8% en trasplante renal. La criptocosis ocurre en una media de 1,6 años luego del trasplante, aunque se han documentado casos hasta 12 años luego de la operación. El tiempo de inicio varía significativamente en los distintos tipos de trasplante, siendo precoz en el trasplante pulmonar y muy tardío en el trasplante renal. En el 55% de los pacientes el sistema nervioso central es el único lugar de la infección por *C.neoformans*; el 13% tienen lesiones en piel, tejidos blandos o aparato osteoarticular, y el 6% presentan infección pulmonar aislada. Muchos pacientes se presentan con una meningitis subaguda

en el periodo tardío postrasplante. Los síntomas de compromiso del SNC incluyen cefaleas, pérdida de memoria, desorientación, confusión, disfasia, debilidad muscular, temblor, incontinencia urinaria, cambios de conducta; pueden existir signos neurológicos focales o convulsiones. El LCR puede ser normal, o presentar elevación de las proteínas y disminución de la glucosa con pocos elementos. El diagnóstico se realiza por la detección del hongo en LCR con tinción de tinta china o rojo congo, o por la presencia de antígeno criptocócico en sangre o LCR. El cultivo es muy difícil.

El compromiso cutáneo en la criptococosis puede evidenciarse por úlceras, pápulas acneiformes o pústulas, edema subcutáneo, granulomas, abscesos o celulitis. El diagnóstico se debe confirmar por biopsia con examen histopatológico, tinción y cultivo. En el hombre, focos de infección dentro de la glándula prostática pueden ser el origen de una diseminación hematogena.

La terapéutica de elección es la anfotericina B con 5-fluorocitosina, y se debe realizar tratamiento de mantenimiento con fluconazol para evitar las recaídas. La mortalidad en recipientes de trasplante con infección criptocócica es del 42%, alcanzando al 49% cuando existe compromiso del sistema nervioso central.

El *Pneumocystis jiroveci* es un hongo que se encuentra en los tejidos infectados en forma de quiste y de trofozoito, la forma infectante es mal conocida y la infección por lo general se limita al pulmón. La incidencia específica de ataque por órgano implantado de la neumonía por *P. jiroveci* varía desde menos del 4% en recipientes de trasplante cardíaco y renal, al 11% en recipientes de trasplante hepático, y al 33% en recipientes de trasplante corazón-pulmón. La mortalidad atribuible de la neumonía por *P. jiroveci* alcanzó al 18% en las series más recientes. Dos grupos de pacientes presentan un riesgo particular de infección: los que se encuentran en el periodo de uno a seis meses postrasplante con infección concomitante por virus inmunomoduladores, particularmente CMV; y aquellos que han superado los seis meses del trasplante pero que se encuentran en tratamiento con dosis elevadas de inmunosupresores.

Usualmente el curso clínico es de presentación subaguda, las principales manifestaciones clínicas consisten en febrícula, tos seca, disnea, escasos hallazgos semiológicos e hipoxemia severa que contraste con un buen estado clínico. El laboratorio demuestra leucocitosis moderada con un aumento de la LDH e hipoxemia. La radiografía de tórax presenta infiltrados difusos intersticiales bilaterales a predominio bibasal.

El diagnóstico de infección por *P. jiroveci* se realiza mediante el reconocimiento del parásito por tinción de Grocott, en especímenes de lavado broncoalveolar. Existen técnicas de diagnóstico rápido con anticuerpos monoclonales en muestras de esputo inducido. Los criterios de mejoría son gasométricos, el descenso de la LDH es tardío, y la radiografía de tórax no mejora antes de los 15 días.

El tratamiento de la infección por *P. jiroveci* se realiza con trimetoprim-sulfametoxazol (15 a 20 mg/kg/día en dosis dividida) o pentamidina intravenosa en dosis de 4 mg/kg/día durante 14 a 21 días. De rutina se deben emplear corticoides si la PaO<sub>2</sub> al inicio del tratamiento es menor de 60 mm Hg. En casos graves se debe recurrir a la asistencia respiratoria mecánica.

La infección por *P. jiroveci* es una afección claramente prevenible, ya que la profilaxis es efectiva en la mayoría de los casos. La misma se realiza con cotrimoxazol en una sola dosis diaria de 80 mg TMP y 400 mg de SMX. Se admite que para la mayoría de los trasplantes, la profilaxis se debe mantener durante seis meses. Para el caso del trasplante pulmonar o de corazón-pulmón, podría estar justificado prolongarla más allá del año. La profilaxis más allá de los seis meses está indicada en pacientes con factores de riesgo persistentes para neumonía por *P. jiroveci*, incluyendo múltiples episodios de rechazo tratados con anticuerpos monoclonales, o con disfunción persistente del injerto.

Se han observado, si bien poco frecuentemente, casos de infección nosocomial por *Mucorales*, *Hyalohyphomycosis* y *Phaeohyphomycosis*. Hasta el 57% de las infecciones causadas por zygomicosis en recipientes de trasplante corresponden a la forma rinocerebral. El estado total de inmunosupresión y los reiterados tratamientos de rechazo favorecen la aparición de infecciones tardías por *Criptococcus*, micosis endémicas y *P. jiroveci*.

En la Argentina, los regímenes de inmunosupresión predisponen a infección primaria y a la reactivación de micosis profundas tales como *Coccidioidomycosis*, endémica en la Pampa occidental paracordillerana; *Paracoccidioidomycosis* en las provincias de Misiones, Corrientes, Formosa, Chaco, Norte de Santa Fe y Entre Ríos; e *Histoplasmosis* (Fig. 7), cuya mayor incidencia de casos se halla en las provincias de Buenos Aires, Santa Fe, Entre Ríos y sur de Córdoba.

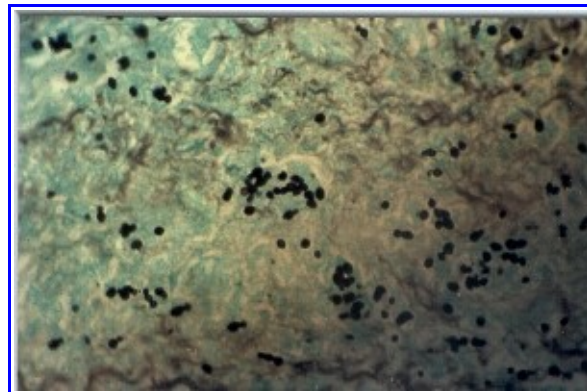
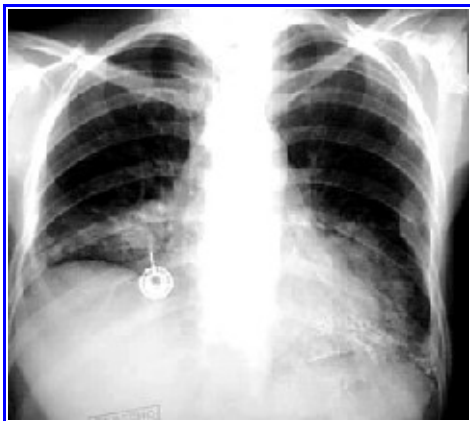


Fig. 7.- Histoplasmosis generalizada en paciente sometida a trasplante de médula ósea. La radiografía de tórax demuestra las lesiones calcificadas en las bases de ambos pulmones. La histopatología corresponde a una lesión que destruye el paladar blando.

La profilaxis antifúngica en recipientes de órganos sólidos continúa siendo un tema controvertido y complejo. El tipo de pacientes destinados a recibir profilaxis, el agente antifúngico a utilizar, la ruta de administración, y el tiempo óptimo de profilaxis aún no han sido adecuadamente definidos. Dada la alta incidencia y significativa mortalidad, el uso de profilaxis para la candidiasis invasiva en los trasplantes de hígado y páncreas y para la aspergillosis invasiva en los recipientes de trasplante de hígado y pulmón parece ser justificable. Recientemente, Tollemar ha propuesto una

aproximación racional a la profilaxis contra las infecciones por hongos en los pacientes con trasplante de órganos, como se indica en las tablas 3 y 4.

Tabla 3. Profilaxis antimicótica: aproximaciones posibles

Identificar los pacientes en riesgo	Profilaxis antimicótica primaria Profilaxis antimicótica secundaria Tratamiento empírico precoz
Eliminar los factores de riesgo	Optimizar los procedimientos Adecuados mecanismos de barrera No tener plantas en la habitación No tener construcciones en los aledaños Alimentos cocidos, no pimienta Minimizar la neutropenia: uso de factores de crecimiento
Optimizar el cuidado hospitalario	Filtros de alta eficacia (HEPA) Flujo laminar en las habitaciones Higiene
Quimioprofilaxis	Ver Tabla 4

Tabla 4. Recomendaciones para la quimioprofilaxis de las infecciones micóticas invasivas en recipientes de trasplante de órganos.

Trasplante	Tratamiento profiláctico
Trasplante de médula alógeno y autólogo	Adultos: Fluconazol 400 mg/día durante el tratamiento condicionante y durante la neutropenia ( $< 0,5 \times 10^6$ cel/L) hasta siete días después que el recuento de neutrófilos sea de $> 1,0 \times 10^6$ cell/L o hasta el día + 75 del trasplante Niños: Fluconazol 8-12 mg/kg/día desde el tratamiento condicionante y durante la neutropenia
Hígado	Anfotericina liposomal intravenosa (AmBisome) 1 mg/kg/día empezando durante el proceso de trasplante y por cinco días sucesivos Fluconazol oral o intravenoso 400 mg/día, iniciando antes del trasplante y continuando por 10 semanas
Otros órganos sólidos	Profilaxis no recomendada

N. Singh, por su parte, ha propuesto una serie de recomendaciones en función del riesgo, las cuales se indican en la Tabla 5.

Tabla 5.- Recomendaciones sugeridas para profilaxis antifúngica para recipientes de trasplante de órganos sólidos (N. Singh-2003).

Tipo de trasplante	Patógeno potencial	Características de riesgo elevado	Agente antifúngico	Duración de la profilaxis
Hígado	<i>Aspergillus</i>	Mala función del injerto, particularmente no función primaria; insuficiencia hepática fulminante pretrasplante; retrasplante; diálisis	Anfotericina B liposomal	4 semanas
Hígado	<i>Candida</i>	Operación repetida, alto requerimiento de sangre intraoperatorio, prolongado tiempo operatorio, insuficiencia renal	Fluconazol	4 semanas
Pulmón	<i>Aspergillus</i>	Cultivos de especímenes de vía aérea positivos para <i>Aspergillus</i> , en particular en pacientes con rechazo, alta inmunosu-presión, infección por CMV o bronquio-litis obliterante	Itraconazol ± Anfotericina B aerosolizada	4-6 meses
Páncreas	<i>Candida</i>	Procedimientos de drenaje intestinal, trasplante luego de trasplante renal, diálisis peritoneal preoperatoria, pancreatitis luego de la reperfusión, retrasplante	Fluconazol	4 semanas
Todos los órganos	<i>Coccidioides Immitis</i>	Historia de infección pulmonar o serología positiva antes del trasplante	Triazoles	Indefinida

### Infecciones parasitarias

*Enfermedad de Chagas.* La tripanosomiasis americana o Enfermedad de Chagas es una infección protozoaria humana endémica en América Latina, que se extiende desde México hasta la Patagonia. El 20% de la población del área se considera infectada. En la Argentina la prevalencia de infección oscila entre el 23,7 y el 30,6% de la población, según las diferentes áreas. La vía de transmisión más importante en humanos es la vectorial, seguida por las transfusiones de sangre. La transmisión congénita oscila entre el 2 y el 3% de los recién nacidos de mujeres infectadas. La enfermedad puede transmitirse por el trasplante de órganos sólidos.

La reactivación de la infección chagásica es poco frecuente en trasplantados renales, pero si lo es en pacientes chagásicos sometidos a trasplante cardíaco. Los síntomas y signos de reactivación pueden ser fiebre, paniculitis y lesiones cerebrales. En ocasiones pueden acompañarse de parasitemia.

Los tests serológicos de diagnóstico más utilizados son la fijación de complemento, la hemaglutinación indirecta, el ELISA y la inmunofluorescencia indirecta. El alto índice de falsos positivos requiere al menos dos pruebas positivas para establecer el diagnóstico. El diagnóstico parasitológico se realiza con el Strout y/o microhematocrito. La parasitemia detectada por estos

métodos se denomina patente y se debe tratar. Otro método de detección de parásitos en sangre es el xenodiagnóstico, el resultado demora 30 días y es positivo sólo en el 50% de los pacientes chagásicos crónicos. La parasitemia detectada por este método se denomina subpatente y no requiere tratamiento.

Los antiparasitarios específicos son el Nifurtimox y el Beznidazol a dosis de 5 mg/Kg/día y de 8 mg/Kg/día respectivamente. Los antiparasitarios se deben utilizar sólo en dos situaciones: infección aguda y reactivación clínica o parasitológica de la infección chagásica. El tratamiento debe continuarse hasta la negativización parasitológica. La asociación de inmunosupresores con estas drogas produjo una incidencia de 38% de linfomas no Hodgkin en conejos y se constataron tumores malignos en el 20% de un grupo de 55 trasplantados cardíacos en Brasil.

*Infecciones por Toxoplasma gondii.* El *Toxoplasma gondii* es un protozooario de desarrollo intracelular frecuente en animales domésticos y salvajes. El parásito se presenta en tres formas: el trofozoito, que es la forma invasiva responsable de la infección aguda; el quiste, que es responsable de la infección latente y transmisor de la infección, que localiza preferentemente en el músculo esquelético, miocardio y cerebro; y el ooquiste que sólo existe en el gato. La infección en la población adulta sana es inaparente y benigna, siendo su incidencia alrededor del 60-80%. En los trasplantados cardíacos la incidencia de reactivación es del 4 al 12%, siendo mucho mayor en los receptores seronegativos de donantes seropositivos (>50%).

La primoinfección se produce por ingestión de carne cruda o mal cocida, por contacto con gatos o por transmisión de un donante seropositivo hacia un receptor serológicamente negativo. El tratamiento inmunosupresor favorece la rotura de los quistes y la difusión de los trofozoítos.

El tiempo de aparición de los síntomas luego del trasplante varía entre el primero y el cuarto mes, pero existen las formas tardías. El hallazgo clínico más frecuente es la fiebre. Las formas neurológicas son las más graves, presentándose como encefalitis, meningoencefalitis y lesiones de masa ocupante cerebral. La toxoplasmosis es la segunda causa de abscesos cerebrales en pacientes con trasplante de órganos. La tomografía muestra una o más imágenes hipodensas que toman fuertemente el contraste en la periferia. Los hallazgos en el líquido cefalorraquídeo consisten en moderada pleocitosis a predominio linfocitario con glucosa normal. En ocasiones el LCR es normal.

En pacientes con trasplante cardíaco la manifestación más común es la miocarditis con disfunción miocárdica (Fig. 8). Es frecuente la presencia de trofozoítos en el miocardio y la coexistencia de miocarditis y rechazo no es rara. Se ha descrito formas diseminadas de la enfermedad (Fig. 9).

El diagnóstico se realiza con certeza sólo por la demostración histológica de los trofozoítos con inflamación adyacente en los tejidos. Los especímenes de biopsia deben ser teñidos con Wright, Giemsa o ácido periódico, o con anticuerpos específicos. Los organismos en el pulmón pueden ser detectados en muestras de lavado broncoalveolar. La serología no es muy útil, sin embargo, si se detecta IgM positiva o un aumento de cuatro veces en los títulos de IgG puede postularse el diagnóstico de toxoplasmosis.

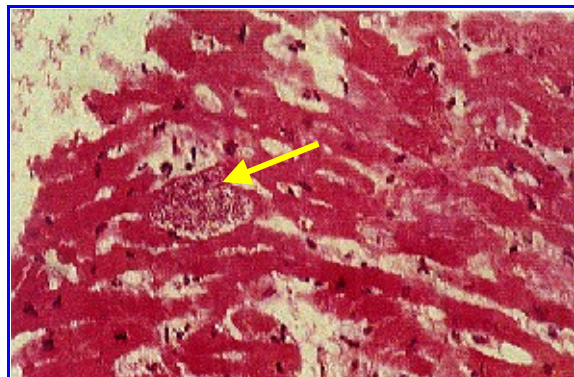


Fig. 8.- Núcleo con *Toxoplasmas* en biopsia de miocardio en paciente con trasplante cardíaco.

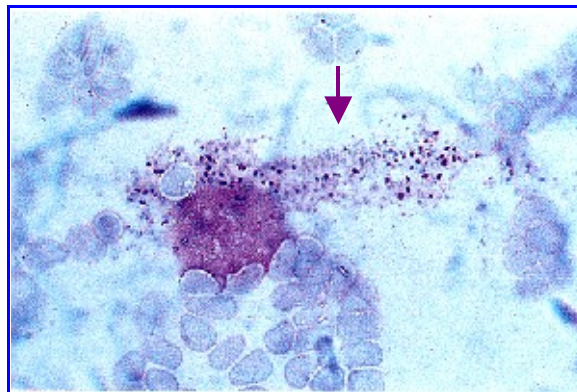


Fig. 9.- Mismo caso de Fig. 8. *Toxoplasmas* libres en médula ósea.

Debido a la importancia de la toxoplasmosis primaria en los recipientes de trasplante cardíaco, todos los donantes y receptores cardíacos deben ser evaluados para la presencia de anticuerpos contra *T. gondii*, ya que la seropositividad denota infección latente. Todos los recipientes de corazón seronegativos de donantes seropositivos deben recibir al menos seis meses de profilaxis antitoxoplasma. De preferencia se debe utilizar una combinación de pirimetamina y sulfonamida, siendo la atovaquona una alternativa razonable. Debido a que esta combinación provee adecuada profilaxis contra *P. jiroveci*, no es necesario adicionar trimetoprim-sulfametoxazol.

El tratamiento se realiza con sulfadiazina en dosis de cuatro gramos por día y pirimetamina en dosis de 200 mg el primer día, 100 mg al siguiente y luego 50 mg por día, asociado a ácido fólico para reducir la toxicidad hemática.

*Infecciones por Strongyloides stercoralis.* El *S. stercoralis* es un helminto que produce en pacientes inmunodeprimidos una grave enfermedad por diseminación de las larvas. Los pacientes en general provienen de zonas templadas y húmedas, aunque el parásito puede persistir por años luego que el individuo abandonó el área endémica, y manifestarse a causa de la inmunodepresión.

Los síntomas gastrointestinales son marcados, y la lesión pulmonar puede evolucionar al síndrome de dificultad respiratoria aguda. En el síndrome de hiperinfestación por *S. stercoralis*, las larvas pueden acceder al sistema nervioso central, hígado y corazón. Es frecuente la sobreinfección bacteriana con enterobacterias de origen intestinal en casos de elevada carga parasitaria. Las bacterias se vehiculizan por las lesiones que las larvas rhabditoides provocan en la mucosa intestinal, pudiendo alcanzar la sangre y el sistema nervioso central. La eosinofilia no es frecuente en las formas graves, realizándose el diagnóstico por visualización de las larvas en aspirado duodenal o en materia fecal. Se deben examinar varios especímenes, ya que la posibilidad de detección en un examen único es de sólo el 27%.

El tratamiento de elección es el tiabendazol en dosis de 25 a 50 mg/Kg/día durante cinco días. En casos severos la duración del tratamiento debe prolongarse. Es interesante destacar que la

ciclosporina, pero no el tacrolimus, tiene cierta actividad contra el *S. stercoralis*, pudiendo eliminar el riesgo de infección diseminada en los recipientes de trasplante.

### **Infecciones por Micobacterias y Nocardia**

Las infecciones por Micobacterias en pacientes trasplantados son producidas por *Mycobacterium tuberculosis* y por Micobacterias atípicas. Estas últimas son ambientales y en general producen enfermedad exclusivamente en pacientes inmunodeprimidos. Las especies más comunes son *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Mycobacterium xenopi* y *Mycobacterium kansasii*.

La incidencia de infección por *Mycobacterium tuberculosis* en la población de pacientes trasplantados renales alcanza al 1-2%. En los trasplantados cardíacos las infecciones por micobacterias son excepcionales. La sintomatología de la infección es proteiforme, inespecífica, siendo los síntomas predominantes la fiebre, astenia y anorexia, aunque ocasionalmente la infección puede ser asintomática. En este grupo de pacientes las formas pulmonares son tan frecuentes como las extrapulmonares. Estas últimas habitualmente son formas diseminadas.

El diagnóstico se basa en el cultivo de sangre, médula ósea, lavado broncoalveolar, esputo o material obtenido de colecciones purulentas o muestras de tejidos, en los cuales se realizará de rutina el examen directo y la tinción de Ziehl-Nielsen para bacilos ácido-alcohol resistentes y cultivos en los medios habituales. El examen anatomopatológico permite la demostración de granulomas y células gigantes, y en muestras cuidadosamente seleccionadas el empleo de la técnica de reacción de polimerasa en cadena puede ser de utilidad.

El tratamiento de las infecciones por *M. tuberculosis* se inicia con las drogas habitualmente utilizadas: isoniacida, rifampicina, pirazinamida, y preferencialmente etambutol en pacientes con trasplante renal. Se realizan dos meses de tratamiento con el triple plan y luego se continúa con dos drogas hasta completar un plan de 9 a 12 meses en total. Se debe tener en cuenta el problema epidemiológico actual de la creciente resistencia de *M. tuberculosis* a las drogas de empleo corriente, por lo que la realización de un examen de sensibilidad es imprescindible.

Los recipientes de trasplante con test PPD positivo y un riesgo elevado de reactivación de tuberculosis deben recibir terapéutica con isoniazida durante 9-12 meses luego del trasplante, comenzando luego que el régimen inmunosupresor se ha estabilizado. Los factores asociados con un alto riesgo de reactivación incluyen: 1) residencia en regiones con elevada endemicidad, 2) historia de tuberculosis activa o exposición a pacientes con enfermedad activa, 3) reciente conversión del test cutáneo, 4) anomalías en la radiografía de tórax, y 5) presencia de inmunosupresión intensa. La profilaxis también debe ser considerada en recipientes de injerto de donantes con una historia de tuberculosis o reactividad a la tuberculina sin adecuada profilaxis y en pacientes con PPD positiva que reciben terapéutica con anticuerpos antilinfocíticos.

Las Micobacterias atípicas pueden causar una enfermedad diseminada aguda, pero es más frecuente que se produzcan infecciones crónicas que se manifiestan como lesiones cutáneas de las extremidades, tenosinovitis e infecciones articulares. Menos frecuentemente se puede comprometer el injerto. La fiebre es la excepción más que la regla, en contraste con la infección por *M. tuberculosis*. Las lesiones en piel comienzan como una zona eritematosa dolorosa o nódulos

subcutáneos violáceos que progresan para formar abscesos, y que pueden exudar un material purulento o fluido, terminando en una úlcera cutánea. Aunque muchos pacientes presentan estas lesiones por meses antes del diagnóstico, lo correcto es un diagnóstico precoz y una terapéutica adecuada antes de que se produzcan lesiones profundas.

Las Micobacterias atípicas son resistentes a los antibióticos utilizados para el tratamiento del *M. tuberculosis*, pero responden al tratamiento con drogas como clofaximine, cicloserina, amikacina, algunas quinolonas como ofloxacilina y ciprofloxacina, y los nuevos macrólidos como claritromicina y azitromicina, las que se administrarán durante 12 meses.

La *Nocardia* es una bacteria filamentosas, ramificada, aerobia y Gram positiva. La mayoría de las infecciones son provocadas por *Nocardia asteroides*. La mayor incidencia en pacientes trasplantados se verifica entre el primero y el sexto mes luego del trasplante.

La forma de presentación clínica habitual es la pulmonar, con fiebre y tos no productiva. En la radiografía de tórax se evidencian imágenes nodulares. Si bien la primoinfección es siempre pulmonar, la diseminación hematogena es la regla, pudiendo producir lesiones secundarias en particular en el sistema nervioso central y en la piel. Ante el diagnóstico de nocardiosis se debe realizar un estudio sistemático con TAC de cráneo, tórax y abdomen. El diagnóstico se basa en el cultivo de esputo y de material purulento de las colecciones cutáneas en medio de Lowenstein y Sabouraud, lo que requiere aproximadamente 14 días para la positivización. Los hemocultivos rara vez son positivos.

El tratamiento de las infecciones por *Nocardia* se realiza con trimetoprim-sulfametoxazol, siendo exitoso en el 80% de los casos. En las formas severas se puede asociar amikacina, cefuroxima o minociclina durante dos semanas. Las colecciones deben ser drenadas. El tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol debe continuarse durante 6 a 12 meses.

## CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

Cada tipo de trasplante está predispuesto a una serie de procesos infecciosos relacionados no sólo con el estado neto de inmunosupresión sino también con el procedimiento quirúrgico específico realizado y la condición de base del receptor.

El receptor de un trasplante renal se encuentra en riesgo de infecciones del tracto urinario, que se producen en el 80% de aquellos que requieren sondaje vesical prolongado y que han presentado una lesión inmunológica y/o traumática del injerto. Los pacientes se presentan con fiebre, aunque es poco frecuente que exista disuria y urgencia miccional. La pielonefritis se puede complicar con bacteriemia, que es más común en los primeros seis meses que siguen al trasplante. Los patógenos Gram negativos son responsables de las infecciones del tracto urinario. La candiduria se observa con frecuencia, en particular en pacientes con diabetes mellitus y sondaje persistente.

Los receptores de trasplante cardíaco están predispuestos a mediastinitis por *S. aureus*, *S. epidermidis* o patógenos nosocomiales Gram negativos, incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*. Es

habitual la presencia de dolor y eritema local, y drenaje de pus, aunque la fiebre es variable. Como ya se destacó, la transmisión de una infección latente por *Toxoplasma gondii* en el corazón del donante involucra un alto riesgo en los receptores susceptibles.

El receptor de trasplante pulmonar se encuentra en riesgo aumentado de infección intratorácica debido al marcado deterioro en las defensas locales así como la constante exposición del injerto al medio ambiente. La disrupción de los linfáticos, la disfunción diafragmática transitoria y la lesión inmuno-mediada del injerto predisponen a la neumonía bacteriana precoz y a la mediastinitis, así como a una incidencia aumentada de infección con CMV, *P. jiroveci*, y otros agentes oportunistas. La colonización bacteriana o micótica del árbol traqueobronquial del donante o del receptor son predictivos de neumonía subsecuente o de infección de las anastomosis. En los pacientes con fibrosis quística un riesgo adicional es la diseminación de una infección por *Pseudomonas aeruginosa* o *B. cepacia* a partir de los senos paranasales o del tracto respiratorio alto.

El tiempo quirúrgico prolongado y la manipulación del tracto digestivo y del árbol biliar predisponen a los receptores de trasplante hepático a colangitis, abscesos intraabdominales y hepáticos, y peritonitis. Los patógenos aislados incluyen bacilos entéricos Gram negativos, especies de enterococo y *Candida albicans*. Pueden ocurrir infecciones polimicrobianas, involucrando gérmenes anaerobios. La persistencia de las hepatitis virales es particularmente riesgosa en los pacientes con trasplante hepático.

## BIBLIOGRAFÍA

- Alexander B.: Prophylaxis of invasive mycoses in solid organ transplantation. *Curr Opin Infect Dis* 15:583-2002
- Anaissie E.: Immunomodulation for the treatment of invasive fungal infections. *Clin Infect Dis* 26:1264-1998
- Anselmo D., Ghobrial R., Jung L.: New era of liver transplantation for hepatitis B: a 17 year single-center experience. *Ann Surg* 235:611-2002
- Avery R.: Prevention and treatment of cytomegalovirus infection and disease in heart transplant recipients. *Curr Opin Cardiol* 13:122-1998
- Avery R.: Fungal infections in the organ transplant recipient. *Curr Opin Organ Transplant* 6:284-2001
- Batiuk T., Bodziak K., Goldman M.: Infectious disease prophylaxis in renal transplant patients: a survey of US transplant centers. *Clin Trasplant* 16:1-2002
- Brown K., Moonka D.: Liver transplantation. *Curr Opin Gastroenterol* 20:264-2004
- Buti M.: Prophylaxis of hepatitis B virus re-infection after liver transplantation. En Arroyo V., Navasa M., Forns X.: Update in treatment of liver disease. *Ars Medica*, Barcelona, 2005
- Chang F., Singh N., Gayowski T.: Fever in liver transplant recipients: changing spectrum of etiologic agents. *Clin Infect Dis* 26:59-1998
- Cisneros J., Cañas E.: Las infecciones en el trasplante hepático del siglo veintiuno. *Enfer Infecc Microbiol Clin* 20:419-2002
- Collin B., Ramphal R.: Pneumonia in the compromised host including cancer patients and transplant patients. *Infect Dis Clin North Amer* 12:781-1998
- Covarrubias M., Milstone A.: An overview of fungal prophylaxis in lung transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 10:227-2005
- Donnelly J.: Bacterial complications of transplantation: diagnosis and treatment. *J Antimicrob Chemother* 36:SuppB, 59-1995



- Everson G., Kam I.: Liver transplantation: current status and unresolved controversies. *Advances in Internal Med* 42:505-1997
- Fischer S., Trenholme G., Levin S.: Fever in the solid organ transplant patient. *Infect Dis Clin North Amer* 10:167-1996
- Fishman J., Rubin R.: Infection in organ transplant recipients. *N Engl J Med* 338:1741-1998
- Fishman J.: Prevention of infection caused by *Pneumocystis carinii* in transplant recipients. *Clin Infect Dis* 33:1397-2001
- Gane E., Saliba F., Valdecasas G.: Randomised trial of efficacy and safety of oral ganciclovir in the prevention of cytomegalovirus disease in liver transplant recipients. *Lancet* 350:1729-1997
- Gillece A., Fenelon L.: Unusual infections and novel therapy in the immunocompromised host. *Curr Opin in Infect Diseases* 12:379-1999
- Gordon S., LaRosa S., Kalmadi S.: Should prophylaxis for *P.carinii* pneumonia in solid organ transplant recipients even be discontinued? *Clin Infect Dis* 28:240-1999
- Grossi P.: Infectious complications of solid organ transplantation. *Curr Opin Organ Transp* 7:305-2002
- Herbrecht R., Denning D., Patterson T.: Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 347:408-2002
- Houston S., Sinnott J.: Management of the transplant recipient with pulmonary infection. *Infect Dis Clin North Amer* 9:965-1995
- Keven K., Basu A., Re L.: *Clostridium difficile* colitis in patients after kidney and pancreas-kidney transplantation. *Transpl Infect Dis* 6:10-2004
- Lesprit P., Scieux C., Lemann M.: Use of the CMV antigenemia assay for the rapid diagnosis of primary CMV infection in hospitalized adults. *Clin Infect Dis* 26:646-1998
- Limaye A., Corey L., Koelle D.: Emergence of ganciclovir-resistant cytomegalovirus disease among recipients of solid-organ transplants. *Lancet* 356:645-2000
- Linden P.: Infection after solid organ transplantation: an absolute success and still a relative problem. *J Intensive Care Med* 12:163-1997
- Ljungman P., Griffiths P., Paya C.: Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis* 34:1094-2002
- Lovesio C., Sgrosso J., Rossi O.: Toxoplasmosis y trasplante cardiaco. *Medicina Intensiva Española* 16:23-1992
- Lowance D., Neumayer H., Legendre C.: Valacyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. *N Engl J Med* 340:1462-1999
- Matsumoto C., Fishbein T., Kaufman S.: Gastrointestinal infections in solid organ transplant recipients. *Curr Opin Organ Transplant* 9:406-2004
- Morrison V., Dunn D., Manivel C.: Clinical characteristics of post transplant lymphoproliferative disorders. *Amer J Med* 97:14-1994
- Muñoz S.: Long term management of the liver transplant recipient. *Med Clin North Amer* 80:1103-1996
- Muñoz P., Burillo A., Palomo J.: *Rhodococcus equi* infection in transplant recipients. *Transplantation* 65:449-1998
- Patel R.: Infections in recipients of kidney transplants. *Infect Dis Clin North Amer* 15:901-2001
- Patterson T., Kirkpatrick W., White M.: Invasive aspergillosis: disease spectrum, treatment practices, and outcomes. *Medicine* 79:250-2000
- Paya C.: Prevention of cytomegalovirus disease in recipients of solid-organ transplants. *Clin Infect Dis* 32:596-2001
- Paya C.: Prevention of fungal and hepatitis virus infections in liver transplantation. *Clin Infect Dis* 33:(Suppl 1)S47-2001
- Razonable R., Paya C.: Fungal infections in liver transplantation: prophylaxis, surveillance, and treatment. *Curr Opin Organ Transplant* 7:137-2002



- Reams B., McAdams H., Howell D.: Posttransplant lymphoproliferative disorder. *Chest* 124:1242-2003
- Renoult E., Georges E., Biava M.: Toxoplasmosis in kidney transplant recipients: report of six cases and review. *Clin Infect Dis* 24:625-1997
- Rodríguez Luna H., Douglas D.: Natural history of hepatitis C following liver transplantation. *Curr Opin Infect Dis* 17:363-2005
- Rubin R.: Infection in the organ transplant recipient. En Rubin R., Young L. (Edit.): *Clinical approach to infection in the compromised host*. Plenum Med Book Comp, New York, 1994
- Rubin R., Schaffner A., Speich R.: Introduction to the Immunocompromised Host Society Consensus Conference on epidemiology, prevention, diagnosis, and management of infections in solid-organ transplant patients. *Clin Infect Dis* 32(Suppl 3): S1-2001
- Schiff E., Lai C., Hadziyannis S.: Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine-resistant hepatitis B en pre and post liver transplantation patients. *Hepatology* 38:1419-2003
- Selvy R., Ramirez C., Singh R.: Brain abscess in solid organ transplant recipients receiving cyclosporine based immunosuppression. *Arch Surg* 132:304-1997
- Sia I., Paya C.: Infectious complications following renal transplantation. *Surg Clin North Amer* 78:95-1998
- Sia I., Patel C.: New strategies for prevention and therapy of cytomegalovirus infection and disease in solid organ transplant recipients. *Clinical Microb Reviews* 13:83-2000
- Silveira F., Paterson D.: Pulmonary fungal infections. *Curr Opin Pulm Med* 11:242-2005
- Singh N., Yu V.: Infections in organ transplant recipients. *Curr Opinion Infect Dis* 9:223-1996
- Singh N., Carrigan D.: Human herpes virus 6 in transplantation: an emerging pathogen. *Ann Intern Med* 124:1065-1996
- Singh N.: Infections in solid organ transplant recipients. *Am J Infect Control* 25:409-1997
- Singh N.: Infections in solid organ transplant recipients. *Curr Opinion Infect Dis* 11:411-1998
- Singh N.: Oral ganciclovir usage for CMV prophylaxis in organ transplant recipients. *Digest Dis and Sciences* 43:1190-1998
- Singh N.: Fungal infections in the recipients of solid organ transplantation. *Infect Dis Clin N Am* 17:113-2003
- Singh N.: Late-onset cytomegalovirus disease as a significant complication in solid organ transplant recipients receiving antiviral prophylaxis. *Clin Infec Dis* 40:704-2005
- Snydman D.: Epidemiology of infections after solid-organ transplantation. *Clin Infec Dis* 33(Suppl 1):S5-2001
- Snydman D.: Prevention of CMV infection and CMV disease in recipients of solid organ transplants: the case for prophylaxis. *Clin Infec Dis* 40:709-2005
- Soave R.: Prophylaxis strategies for solid organ transplantation. *Clin Infect Dis* 33:(Suppl 1)S26-2001
- Thaler S., Rubin R.: Opportunistic infections in the cardiac transplant patient. *Curr Opinion Infec Dis* 11:191-1996
- Tollemer J.: Prophylaxis against fungal infections in transplant recipients: possible approaches. *BioDrugs* 11:309-1999
- Triantos C., Samonakis D., Stigliano R.: Liver transplantation and hepatitis C virus: Systematic review of antiviral therapy. *Transplantation* 79:261-2005
- Van der Bij W., Speich R.: Management of cytomegalovirus infection and disease after solid organ transplantation. *Clin Infect Dis* 33:(Suppl 1)S33-2001
- Vázquez M.: Infecciones en los pacientes transplantados. En: Lovesio C.: *Patología crítica infectológica*. Editorial Profesional, Buenos Aires, 1997
- Vilchez R., Kwak E., Kusne S.: Advances in diagnosis and management of invasive fungal infections in organ transplant recipients. *Curr Opin Organ Transplant* 7:320-2002
- Walker M., Zunt J.: Parasitic central nervous system infections in immunocompromised hosts. *Clin Infect Dis* 40:1005-2005



LIBRO  
VIRTUAL  
INTRAMED

*Medicina Intensiva*  
*por Dr. Carlos Lovesio*

Winston D., Emmanouilides C., Busuttill R.: Infections in liver transplant recipients. Clin Infect Dis 21:1077-1995



ROEMMERS