



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Infecciones en el paciente inmunocomprometido (II). Paciente trasplantado

A. Ramos Martínez^{a,*}, I. Pintos Pascual^b y E. Muñoz Rubio^a

^aUnidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid. España. ^bServicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid. España.

Palabras Clave:

- Trasplante
- Trasplante de precursores hematopoyéticos
- Citomegalovirus
- *Pneumocystis jirovecii*

Keywords:

- Transplantation
- Hematopoietic stem cell transplantation
- Cytomegalovirus
- *Pneumocystis jirovecii*

Resumen

Los receptores de los diferentes tipos de trasplante presentan un riesgo elevado de infección. En los trasplantados de precursores hematopoyéticos predominan las infecciones nosocomiales. Durante el periodo posprendimiento temprano (30-100 días tras la infusión del trasplante), la incidencia de infección es más elevada en pacientes con enfermedad de injerto contra huésped. En el pulmón pueden aparecer lesiones nodulares por infección fúngica invasora o bien un patón difuso habitualmente secundario a infección vírica o a neumonía por *P. jirovecii*. Después de los primeros 100 días persiste un moderado riesgo de infección por microorganismos convencionales y oportunistas, como la infección tardía por CMV. Los avances en las técnicas quirúrgicas y el empleo de calcineurínicos han reducido la mortalidad por infecciones en trasplantados de órgano sólido. Durante el primer mes, son frecuentes las infecciones nosocomiales; entre el primer y sexto mes son más frecuentes las infecciones oportunistas dependientes de la inmunidad celular y a partir de sexto mes el riesgo baja y predominan las infecciones comunitarias semejantes a las de los pacientes inmunocompetentes.

Abstract

Infections in immunocompromised patients (II). The transplanted patient

Recipients of the different types of transplantation are at high risk of infection. Nosocomial infections predominate in patients who have undergone haematopoietic stem cell transplantation during the early post-engraftment period (30-100 days after the infusion); the incidence of infection is higher in graft-versus-host disease. Nodular lesions can appear in the lungs due to invasive fungal infection. A diffuse pattern is usually secondary to viral infection or *P. jirovecii* pneumonia. After the first 100 days a moderate risk of infection by conventional and opportunistic infections persists, such as late CMV infection. Advances in surgical techniques and the use of calcineurins have reduced mortality from infections in recipients of solid organ transplantations. Nosocomial infections are common during the first month; opportunistic infections that are dependent on cellular immunity are more common between the first and the sixth month, from the sixth month the risk lowers and community-based infections similar to those of immunocompetent patients predominate.

Infecciones en receptor de trasplante de precursores hematopoyéticos

Los receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH), especialmente aquellos que han recibido trasplante alogénico, presentan un riesgo elevado de infección. Desde el punto de vista temporal, se consideran tres perio-

*Correspondencia
Correo electrónico: aramos220@gmail.com

dos: período previo al prendimiento que se extiende desde la infusión hasta la recuperación de neutrófilos (20-30 días), el período posprendimiento precoz (30-100 días) y el período posprendimiento tardío (después del día 100). El TPH alogénico se asocia con un mayor riesgo de infección durante los tres períodos, mientras que los receptores de TPH autólogos suelen ser más vulnerables durante los 2 primeros. En ambos casos, persiste cierta predisposición a las complicaciones infecciosas hasta que no se produce la total recuperación inmune de las células B y T. Las terapias supresoras de linfocitos T (glucocorticoides en dosis altas, anticuerpos anticélulas T, análogos de purina), la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) y la recepción de un injerto con depleción de linfocitos T puede retrasar la recuperación de células T¹.

Periodo previo al prendimiento

Durante este período predominan las infecciones nosocomiales favorecidas por el daño mucocutáneo y la neutropenia². La mayoría de los pacientes suelen presentar neutropenia febril, aunque solo en el 20-30% de estos casos se llega a conocer el origen de la infección³. Hay mayor riesgo de infección tras un tratamiento mieloablatoivo, porque se produce una neutropenia más prolongada. Son frecuentes la neumonía, la infección gastrointestinal y la infección asociada a catéter. La fiebre persistente tiene un amplio diagnóstico diferencial que incluye infecciones producidas por bacterias, infección fúngica invasora (IFI), infección oculta, respuesta inflamatoria al daño tisular y fiebre medicamentosa. En pacientes que no reciben profilaxis vírica es muy común la reactivación del virus del herpes simple (VHS) que ocasionalmente puede causar esofagitis.

Diarrea

La diarrea es frecuente en estos pacientes, y puede deberse a causas infecciosas y no infecciosas. Una de las causas más comunes es la infección por *C. difficile* (ICD), cuya incidencia es del 5-10% durante los primeros meses⁴. La ICD no se asocia con un mayor índice de recidivas ni de mortalidad que en otros pacientes. No es infrecuente que un paciente portador de *C. difficile* (con detección positiva de toxinas en heces) presente diarrea por otro motivo como la EICH⁴. Otra causa frecuente de diarrea es la enterocolitis necrotizante (o tiflitis) cuyo diagnóstico diferencial debe incluir la ICD, colitis por citomegalovirus (CMV), infección por norovirus, colitis isquémica, síndrome de Ogilvie (pseudoostrucción colónica), colangitis y colecistitis⁵. Los casos que no responden al reposo intestinal y a antibióticos deben ser tratados con resección quirúrgica del segmento afectado.

Infiltrados pulmonares

Los infiltrados de apariencia nodular (fig. 1) pueden estar originados por hongos y menos frecuentemente por bacterias (Gram positivas y Gram negativas). Requieren la realización de una tomografía computadorizada (TC) torácica y la obtención de muestras respiratorias para conocer su etiología. Cuando es producida por hongos filamentosos se puede

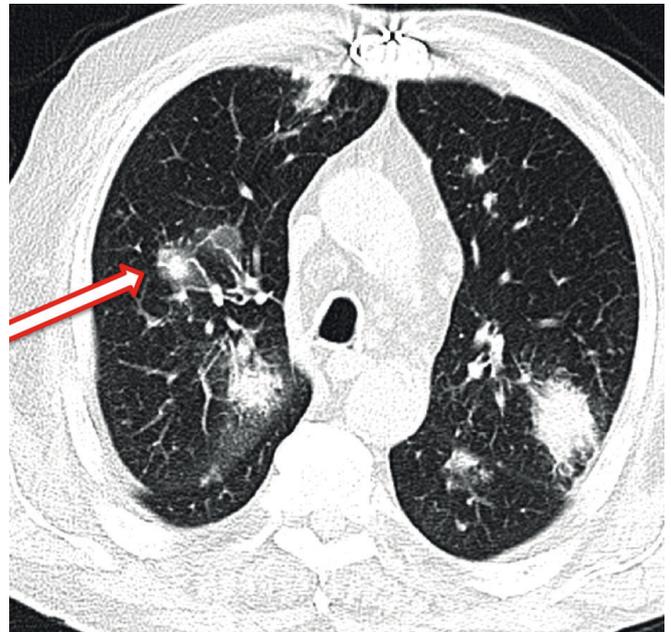


Fig. 1. Patrón pulmonar nodular con halo (flecha) en paciente con trasplante de progenitores hematopoyéticos debido a aspergilosis.

producir una necrosis en su interior (signo del creciente lunar) que suele aparecer tras la recuperación del recuento de neutrófilos. La afectación pulmonar difusa puede ser debida a causas no infecciosas (edema pulmonar, daño pulmonar por el régimen de acondicionamiento) o por neumonía vírica difusa⁶.

Periodo posprendimiento temprano

Los principales factores de riesgo de infección durante este período son la EICH (y su terapia), así como mucositis residual y daño cutáneo.

Infección pulmonar

La aspergilosis pulmonar es una causa frecuente de lesiones nodulares detectadas durante este período, especialmente en pacientes con factores de riesgo como EICH, uso de esteroides, infección por CMV o por el virus respiratorio sincitial⁶. Coincidiendo con la generalización de la profilaxis antifúngica, se han detectado IFI menos comunes como las producidas por zigomicetos, *Fusarium* y *Scedosporium*. La afectación pulmonar difusa durante este periodo suele estar causada por CMV, por virus respiratorios o por *Pneumocystis jirovecii*. En receptores alogénicos es frecuente la neumonitis idiopática por el régimen de acondicionamiento. La neumonía por *P. jirovecii* (NPJ) puede ser ocasionada por primoinfección o por reactivación de una infección latente previa. Suele acompañarse de fiebre alta, tos seca, hipoxemia y neumonitis intersticial en pacientes sin profilaxis o con agentes subóptimos (pentamidina en aerosol o dapsona en días alternos). En pacientes con recuperación inmunológica pobre o EICH se debe prolongar la profilaxis⁷. La hiperinfestación por estrongiloidiasis causa un síndrome de distrés respiratorio que ha sido evidenciado en algunos receptores de TPH.

La infección se desarrolla en el contexto de la infestación intestinal crónica que se disemina tras la inmunosupresión. La toxoplasmosis diseminada es rara, pero a menudo se asocia con afectación pulmonar, por lo general con infiltrados difusos en las imágenes.

Diarrea

La diarrea durante este período suele ser debida a EICH aguda, colitis por CMV, medicamentos como el magnesio oral, ICD, adenovirus y virus enteropatógenos (*Coxsackie A*, *Rotavirus*, *Norovirus*).

Afectación hepática

Puede estar causada por toxicidad medicamentosa, EICH aguda, sobrecarga de hierro, virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC), CMV, virus de Epstein-Barr (VEB), adenovirus y candidiasis diseminada crónica (candidiasis hepatoesplénica). La reactivación del VHC ocurre en más del 50% en pacientes seropositivos receptores de TPH alogénico. En pacientes con serología sugestiva de infección curada (HBsAg positivo) se puede evidenciar una reactivación de la infección con daño hepático y presencia de HBsAg positivo (seroconversión inversa)^{8,9}.

Encefalitis

Aunque la reactivación del virus herpes humano (VHH) 6 ocurre en el 30-50% de los pacientes sometidos a TPH alogénico, solo una pequeña proporción de estos pacientes presenta encefalitis¹⁰. Otros patógenos como *Toxoplasma gondii*, VHS, virus varicela zoster (VZV) y CMV pueden causar encefalitis. La replicación del poliovirus en el sistema nervioso central (SNC) puede producir leucoencefalopatía multifocal progresiva y manifestarse con déficits neurológicos subagudos que incluyen convulsiones, alteración del estado mental, síntomas visuales relacionados con defectos del campo visual (hemianopsia y diplopía), debilidad, hemiparesia o monoparesia y/o ataxia¹¹. La mayoría de las infecciones descritas hasta ahora pueden presentar un empeoramiento paradójico coincidiendo con la recuperación inmune (incremento de los linfocitos o reducción de inmunosupresión o tratamiento esteroideo) que se caracteriza por la aparición de nuevos signos de infección o el empeoramiento de los previos.

Periodo posprendimiento tardío

Los pacientes siguen teniendo un alto riesgo de infecciones, especialmente los que fueron sometidos a un régimen mieloablativo intenso a irradiación corporal total, receptores alogénicos que presentan EICH crónica y en casos de receptor con infección por CMV con donante sin infección por CMV¹². Se detectan infecciones similares a las padecidas por inmunocompetentes: bacteriemias, infecciones respiratorias y meningitis (producidas por *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. meningitidis*)¹². También se siguen produciendo casos de neumonía por microorganismos oportunistas como CMV, virus respiratorios, *P. jirovecii*, *Nocardia*, *Aspergillus* y otros hongos filamentosos.

Infección por citomegalovirus

Con el uso de profilaxis frente a CMV, la infección tardía por CMV se ha convertido en un problema más frecuente. Los factores predictivos de esta infección son la discordancia serológica frente a CMV, trasplante con incompatibilidad HLA, la profilaxis anti-CMV y la reactivación temprana de CMV¹³. La relación entre un descenso en la cuantificación de la carga vírica en sangre de CMV mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la mejoría del paciente es menos discriminativa que en receptores de trasplante de órgano sólido (TOS). La aparición de letermovir, que puede ser empleado en la profilaxis y tratamiento, ha supuesto un avance relevante en el manejo de esta infección porque no presenta resistencia cruzada con otros antivíricos y no produce mielosupresión, aunque no tiene actividad frente a otros herpesvirus¹⁴.

Infección por micobacterias

La infección pulmonar por micobacterias es infrecuente (1-3% de los receptores alogénicos) y suele aparecer de forma tardía. La TB extrapulmonar se produce en aproximadamente el 15% de los pacientes y puede afectar al sistema urinario, médula ósea, SNC y articulaciones¹⁵. Las micobacterias no tuberculosas pueden afectar al pulmón, torrente sanguíneo, catéter, los tejidos blandos, los huesos y las articulaciones.

Infección hepática

En estos pacientes, la afectación hepática suele ser debida a micobacterias de crecimiento rápido, virus hepatotropos, otros virus (CMV, VEB, VHH 6, adenovirus) y *Candida*. Durante este período puede producirse una reactivación aislada en el hígado del VZV y la hepatitis por VHS^{16,17}.

Listeriosis

Suele producir bacteriemia o meningitis (dos tercios de los pacientes) y con menos frecuencia otras formas de infección cerebral parenquimatosa como la encefalitis y el absceso cerebral (rhombencefalitis). El uso de la profilaxis con cotrimoxazol para la profilaxis de la NPJ y las recomendaciones sobre alimentos generalmente protegen contra la listeriosis. En estos casos, hay que hacer el diagnóstico diferencial con la infección tuberculosa del SNC, la criptococosis, la toxoplasmosis cerebral y las infecciones fúngicas diseminadas.

Infección por el virus de Epstein-Barr

El VEB en los receptores de TPH produce un cuadro similar a la mononucleosis (primeros meses tras la inducción) por proliferación benigna de células B policlonales. También puede ocasionar una forma más grave (enfermedad linfoproliferativa –ELP–) que cursa con fiebre, linfadenopatía o proliferación linfomatosa extranodal (hígado, tracto gastrointestinal, pulmón, SNC o médula ósea). Cursa con proliferación de células B monoclonales con anomalías citogenéticas y reordenamientos génicos de inmunoglobulina. El riesgo es mayor en pacientes con profunda citopenia de células T, discrepancia serológica del VEB del donante/receptor, reactivación previa del VEB o esplenectomía¹⁸.

Infecciones en receptor de trasplante de órgano sólido

Introducción

Los avances en las técnicas quirúrgicas y el empleo de calcineurínicos han sido factores esenciales para mejorar la supervivencia de los receptores de TOS. La mortalidad debida a infecciones ha seguido disminuyendo durante los últimos años en todos los tipos de TOS. A pesar de ello, entre un 10-20% de los fallecimientos en estos pacientes son debidas a procesos infecciosos¹⁹. El empleo de otros inmunosupresores como los inhibidores del receptor de la interleucina 2 (basiliximab) y anticuerpos anticélulas T (alemtuzumab) ha permitido reducir el deterioro renal y otras alteraciones metabólicas derivados del uso de calcineurínicos. Entre las causas para desarrollar una infección en receptores de órgano sólido se encuentran la transmisión a través del órgano trasplantado, la reactivación de infecciones latentes del receptor y la adquisición de infecciones en el periodo postrasplante (incluyendo las transmitidas por hemoderivados).

Cronología de las infecciones tras trasplante de órgano sólido

La incidencia, localización y los microorganismos responsables de las infecciones tras el TOS cumplen, a grandes rasgos, un patrón de aparición temporal predecible.

Primer mes

Durante este período, son frecuentes las infecciones nosocomiales relacionadas con la cirugía o la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos, como la infección del catéter, neumonía, infección del sitio quirúrgico y la ICD. Pueden presentarse casos de candidiasis o aspergilosis, especialmente si no se emplea profilaxis antifúngica. Las infecciones víricas son raras durante el primer mes, exceptuando la reactivación del VHS. Las infecciones transmitidas por el propio órgano trasplantado suelen manifestarse durante este periodo

Infecciones entre el primer y el sexto mes

Lógicamente, la incidencia de infecciones adquiridas en el hospital es menor durante este período, con un claro aumento de las relacionadas con la inmunodepresión celular. Entre ellas destacan las producidas por *P. jirovecii*, hongos, *Toxoplasma gondii*, *Nocardia* y CMV. Durante los últimos años se evidencian más casos de infección por CMV tardía debido al empleo de profilaxis con ganciclovir o valganciclovir (durante los primeros 3-6 meses tras el TOS). Igualmente, el tratamiento preventivo con cotrimoxazol ha reducido mucho las infecciones por *P. jirovecii* y la toxoplasmosis. La mayoría de los casos de aspergilosis aparece entre 1-6 meses después del trasplante²⁰.

Infecciones que aparecen después de los primeros 6 meses tras trasplante de órgano sólido

Suelen ser infecciones adquiridas en la comunidad y semejantes a las de los pacientes no inmunodeprimidos. No obs-

tante, hay estudios que muestran que la etiología de las infecciones y la mortalidad asociada a las infecciones es similar en ambos períodos, aunque con una incidencia muy inferior en este último período⁶. Esto significa que el riesgo de infecciones oportunistas se reduce pero nunca se elimina de forma definitiva, de hecho las infecciones por el VVZ se pueden reactivar en cualquier momento tras el TOS. Durante este período pueden aparecer tumores secundarios a papilomavirus (VPH) y la ELP debida a infección crónica por VEB.

Características de las infecciones en función del tipo de trasplante

Los receptores de trasplante pulmonar (o cardiopulmonar) presentan más infecciones que los receptores de trasplante renal (con la incidencia más baja). Los receptores de trasplante hepático o cardíaco muestran tasas intermedias (tabla 1). Las IFI son frecuentes en los receptores de trasplante de hígado y trasplante pulmonar; intermedias en el trasplante de corazón e infrecuentes en el trasplante renal²¹. En general, la localización de las infecciones guarda relación con el lugar de la intervención, incluyendo las colecciones de las infecciones posquirúrgicas próximas al injerto.

Receptores de trasplante cardíaco

Las infecciones más frecuentes después del trasplante cardíaco se localizan en el pulmón, vías urinarias y piel (virus del grupo herpes). Las infecciones quirúrgicas como mediastinitis e infección de la herida son más frecuentes en pacientes con diabetes mellitus, reintervención por hemorragia y tratamiento preventivo del rechazo del injerto. Las infecciones de los dispositivos de asistencia ventricular se localizan en la vía de alimentación, en el bolsillo que rodea al dispositivo o en la parte interna del dispositivo, y son una causa frecuente de bacteriemia. Hay que prestar atención a otros microorganismos menos frecuentes como *M. hominis*, *Legionella*, *Aspergillus*, zigomicetos y *Nocardia*. La primoinfección por *Toxoplasma* en el trasplante cardíaco (que recibe un injerto de un paciente seropositivo) se debe a la reactivación de microorganismos enquistados en el músculo cardíaco. Estos pacientes suelen presentar neumonía necrotizante, miocarditis y encefalitis semanas o unos pocos meses después del trasplante y es infrecuente en pacientes que toman profilaxis con cotrimoxazol²². Las dosis de cotrimoxazol habitualmente empleadas para la profilaxis de la NPJ no consiguen evitar

TABLA 1

Características de las infecciones durante el primer año tras el trasplante de órgano sólido

Tipo de trasplante	Epidiosos de infección por paciente	Bacteriemia	Enfermedad por CMV*	Infecciones micóticas	Origen más frecuente
Corazón	1,36	8-11	25	8	Pulmón
Pulmón	3,19	8-25	39	23	Pulmón
Riñón	0,98	5-10	8	0,7	Aparato urinario
Hígado	1,86	10-23	29	16	Abdomen y aparato biliar

CMV: citomegalovirus. *En ausencia de profilaxis. Modificada de de Singh N, et al¹.

completamente la infección por *Nocardia*. Una complicación devastadora en los trasplantados por enfermedad de Chagas es su reactivación (que ocurre en el 25% de los casos) y que suele manifestarse con fiebre, miocarditis y lesiones cutáneas. La endocarditis postrasplante suele ser de adquisición nosocomial y se produce durante el primer año. Hay que señalar que los trasplantados cardíacos con valvulopatía deben recibir la profilaxis con amoxicilina en caso de que vayan a someterse a procedimientos odontológicos invasores de la mucosa²³.

Receptores de trasplante de pulmón

Los pacientes con trasplante de pulmón experimentan una tasa elevada de infecciones pulmonares bacterianas, micóticas y víricas (CMV, fundamentalmente) que son más frecuentes durante las primeras semanas postrasplante. Esta elevada incidencia de infecciones es debida a un menor aclaramiento mucociliar, reducción del drenaje linfático y del reflejo de la tos. Un factor muy relevante es la colonización previa del árbol respiratorio por bacterias multirresistentes (frecuente en pacientes con fibrosis quística, bronquiectasias secundarias a otras enfermedades) que pueden producir infección respiratoria tras el trasplante. Las infecciones pulmonares recidivantes por CMV, VHS, paramixovirus y adenovirus son más frecuentes en casos de bronquiolititis obliterante y contribuyen de manera decisiva a la mortalidad de estos pacientes. Otras complicaciones frecuentes en estos enfermos son las infecciones extrahospitalarias por virus respiratorios (gripe, parainfluenza, virus respiratorio sincitial –VRS–, metaneumovirus, coronavirus, rinovirus y adenovirus) y las infecciones pulmonares por micobacterias atípicas. La IFI es más frecuente que en los receptores de otros órganos. Entre los factores de riesgo están la colonización previa al trasplante, el trasplante de un solo pulmón y un aumento de la inmunosupresión para el rechazo del injerto. Una forma peculiar de aspergilosis en estos pacientes es la afectación de la mucosa de las vías respiratorias o de las anastomosis bronquiales, denominada aspergilosis traqueobronquial²⁴. Para prevenir estas infecciones se emplea profilaxis antifúngica con azoles o anfotericina B inhalada.

Receptores de trasplante renal

La mayoría de las infecciones se originan en el riñón y las vías urinarias. Los factores de riesgo de infección más importantes son la obesidad, la diabetes mellitus, la inmunosupresión con micofenolato, las fugas urinarias y la reintervención. Los pacientes que han recibido un régimen inmunosupresor más intenso o muestran una disfunción crónica del riñón trasplantado tienen más riesgo de infección tardía. Muchas infecciones corresponden a infecciones urinarias bajas, pero también son frecuentes las pielonefritis del riñón trasplantado. Alteraciones como el reflujo ureteral, estenosis en la unión ureterovesical o la vejiga neurógena puede producir infecciones de repetición. En relación con la bacteriuria asintomática, no hay datos suficientes para su tratamiento, por lo que no se recomienda la obtención de urocultivo de control tras la infección urinaria. Con menos frecuencia pueden aparecer infecciones de orina ocasionadas por *M. tuberculosis*, *Mycoplasma hominis*, adenovirus, virus BK. La hepatitis por

virus C (VHC) es especialmente frecuente en receptores de trasplante renal, a veces relacionada con el consumo de hemoderivados o la etapa previa de hemodiálisis.

Receptores de trasplante hepático

Los receptores de trasplante hepático presentan un riesgo de infección intermedio. La mayoría de las infecciones son debidas a bacterias y la mitad se detectan durante las dos primeras semanas tras el trasplante (nosocomiales). Las localizaciones más frecuentes son la vía biliar, el sitio quirúrgico, los pulmones y el torrente sanguíneo. La incidencia de IFI es del 15-42%, con una mortalidad bastante elevada²⁵. Los factores de riesgo más importantes para este tipo de infecciones son la insuficiencia renal, el fracaso hepático fulminante, la cirugía prolongada, el retrasplante, la sobrecarga hepática de hierro y la colonización por *Candida* en el momento del trasplante²⁶. Casi un tercio por especies de *Candida* no *albicans* (en relación con profilaxis con fluconazol). La aspergilosis invasiva se produce en el 1-8% y casi siempre más de 90 días después del trasplante, lo que se ha relacionado con la profilaxis antifúngica y la aparición tardía de algunos factores de riesgo como la infección por CMV. La anastomosis del conducto biliar con un asa de yeyuno en Y de Roux, la estenosis biliar o trombosis de la arteria hepática suelen favorecer las infecciones abdominales tras el trasplante de hígado. El diagnóstico se establece mediante ecografía o TC y el tratamiento mediante drenaje y antibioterapia intravenosa. Los abscesos abdominales suelen afectar a pacientes que han sufrido intervenciones abdominales frecuentes o prolongadas y suelen localizarse en el espacio subhepático.

Otros trasplantes

Los receptores de trasplante de intestino delgado son particularmente propensos a desarrollar EICH por la abundancia de linfocitos en el órgano trasplantado. Predominan las infecciones piógenas intraabdominales y las hematógenas. El intestino trasplantado, igual que el pulmón trasplantado, es muy susceptible a la infección por CMV. Siguen siendo muy susceptibles a las infecciones en el período tardío postrasplante²⁷. La incidencia de síndromes linfoproliferativos asociados al VEB se aproxima al 10% a los 5 años y suelen afectar al intestino. La incidencia de infecciones en receptores de trasplante de páncreas se considera elevada. Son frecuentes las infecciones por CMV o *Candida* e infecciones del lecho quirúrgico.

Localizaciones y tipos de infecciones

Infecciones del torrente sanguíneo

La bacteriemia aparece en el 5-10% de los receptores renales y cardíacos, con tasas más altas (10-25%) en el trasplante hepático y pulmonar. El aparato respiratorio, la vía urinaria, la cavidad abdominal (incluidas las vías biliares), la piel y los tejidos subcutáneos y las vías venosas son los orígenes más frecuentes en estas infecciones. En el 20% de los casos no es posible determinar el foco infeccioso. Las resistencias locales deben considerarse para establecer la terapia antibiótica empírica en estos pacientes²⁸.

Infecciones del sistema nervioso central

El riesgo de estas infecciones es mayor entre el primer y el sexto mes tras el trasplante, aunque la meningitis por criptococo suele aparecer tardíamente. *Listeria* puede producir bacteriemia, meningitis y cerebritis en estos pacientes. El líquido cefalorraquídeo (LCR) suele mostrar pleocitosis mononuclear con cultivo negativo en más del 50% de los casos. El diagnóstico se suele establecer mediante los hemocultivos o del LCR y presenta tendencia a las recurrencias a pesar de la respuesta inicial a los antimicrobianos. Al tratarse de una bacteria sensible a cotrimoxazol, su incidencia es menor que la esperada, considerando la inmunodepresión celular de estos pacientes. La infección del SNC por *Aspergillus* suele presentar una vía de entrada pulmonar, es más frecuente en el trasplante pulmonar y hepático y sus factores de riesgo más importantes son la disfunción renal y una inmunosupresión intensa. La detección de galactomanano en sangre es una buena herramienta diagnóstica. La meningitis por criptococo suele aparecer después del primer año postrasplante y se caracteriza por fiebre y síndrome meníngeo de evolución subaguda. Puede acompañarse de neumonitis y fungemia²⁶. La detección del antígeno del criptococo es muy útil para realizar el diagnóstico. *Toxoplasma gondii* es un protozoo que puede producir distintos tipos de infección del SNC que se presentan como meningoencefalitis difusa o lesiones cerebrales en forma de absceso. La mortalidad es elevada y el tratamiento consiste en pirimetamina y sulfadiazina. La nocardiosis puede producir meningitis o abscesos cerebrales y suele comenzar mediante la invasión pulmonar, generalizándose posteriormente. Las sulfamidas se emplean en su tratamiento. Algunos fármacos como amikacina, imipenem y cefotaxima muestran buena actividad frente a este microorganismo y se pueden utilizar en un tratamiento combinado con cotrimoxazol²⁹.

Infecciones respiratorias

Los pacientes con neumonía subaguda (más de 7 días de evolución) que presentan tos no productiva o tienen infiltrados difusos o lesiones nodulares en la radiografía de tórax requieren un estudio profundo de su etiología y deben someterse a broncoscopia³⁰. Los estudios invasivos también pueden estar indicados si no hay respuesta al tratamiento inicial. Las infecciones producidas por virus respiratorios extrahospitalarios, como los virus de la gripe, parainfluenza, VRS, metaneumovirus, coronavirus, rinovirus o adenovirus pueden producir neumonía en pacientes trasplantados; su diagnóstico puede realizarse mediante la detección de antígenos, cultivos o PCR³¹. Apenas hay tratamiento para las neumonías causadas por virus respiratorios, con excepción de la gripe, con oseltamivir oral. Zanamivir por vía intravenosa estará disponible en los próximos años³¹. El diagnóstico de la infección por *Aspergillus* o *Nocardia* suele requerir la realización de broncoscopia.

Infecciones intraabdominales

Este tipo de infecciones son más frecuentes en los trasplantados de hígado, páncreas o intestino delgado. Suelen estar relacionadas con trastornos médicos de base, como litiasis biliar, diverticulosis y con el propio acto quirúrgico. La ICD

se ha convertido en una de las causas más frecuentes de diarrea en pacientes trasplantados, y guarda relación con las estancias hospitalarias prolongadas y las infecciones bacterianas que son tratadas con antibióticos. Suele afectar durante el primer postrasplante³². En una minoría de casos se desarrolla alguna complicación como megacolon o perforación que requeriría cirugía. Igual que en la población general, el 20% de los casos, aproximadamente, desarrollan recurrencias. La infección por *Helicobacter pylori* se ha asociado a una neoplasia linfoproliferativa de bajo grado, llamada MALToma. La mayor parte de estas neoplasias responden bien a la reducción de la inmunosupresión y a la erradicación de la infección con antibióticos. La hiperinfestación y la infección diseminada por *Strongyloides stercoralis* constituyen problemas relevantes en la actualidad dada la escasa sospecha de esta infección crónica en donantes o receptores de trasplante. La determinación de PCR en heces ayuda al diagnóstico y el tratamiento de elección es ivermectina.

Infecciones de la piel y la herida quirúrgica

Las infecciones cutáneas son frecuentes tras el trasplante, aunque no suelen ocasionar riesgo vital. Los microorganismos más comunes son *S. aureus*, enterococos, bacterias Gram negativas, *Candida* y *M. hominis*. En raras ocasiones, la nocardiosis, la mucormicosis y la criptococosis también pueden dar lugar a celulitis o a infecciones necrosantes cutáneas³³. La afectación cutánea por VHS y VVZ es muy frecuente, aunque suele presentar buen pronóstico. Las verrugas son un problema común, sobre todo una vez transcurridos más de 5 años desde el trasplante.

Hepatitis

Las causas más importantes de hepatitis en pacientes trasplantados son el VHB, el VHC y el CMV, y las menos frecuentes VHS, VVZ, adenovirus y VHH 6. Los candidatos a trasplante hepático con infección crónica por el VHB suelen infectar al injerto. La disponibilidad de técnicas que permiten monitorizar la carga vírica en sangre y la aparición de fármacos capaces de tratar o prevenir la recurrencia hacen que los resultados de los trasplantados con infección por el VHB hayan mejorado notablemente. La estrategia más conveniente para prevenir la recurrencia del VHB consiste en un tratamiento combinado (por ejemplo, lamivudina y tenofovir) antes y después del trasplante. Aunque hay casos de infección por el VHC en todos los grupos de trasplantados, la prevalencia es mayor en los trasplantes hepáticos y renales. Aproximadamente, el 5% de los receptores de trasplantes infectados por el VHC desarrollará colestasis hepática progresiva fatal durante el primer año tras el trasplante. Estos casos presentan una elevada carga vírica y citolisis importante con mínima inflamación parenquimatosa. Los candidatos a trasplante hepático que tienen viremia por el VHC antes del trasplante casi siempre infectan el injerto después del trasplante y una proporción muy relevante desarrollará una hepatitis durante los primeros años tras el trasplante. Los antivíricos de acción directa (inhibidores de la proteasa, inhibidores de la polimerasa de ARN, inhibidores de NS5A) consiguen la curación de la infección antes del trasplante en casi todos los pacientes³⁴.

Problemas específicos de las infecciones por virus en receptores de trasplante de órgano sólido

El VHS suele reactivarse y afectar a la piel en más de la mitad de los casos si no se administra profilaxis con aciclovir. La infección visceral por VHS es muy infrecuente. En la mayor parte de los casos se trata de hepatitis por VHS tras el trasplante hepático o neumonía por VHS tras el trasplante pulmonar.

La infección por CMV es más grave en receptores con serología negativa que reciben un órgano de un donante seropositivo (infección primaria)³⁴. La presentación clínica más común es el denominado síndrome vírico (mononucleósico) que cursa con fiebre, leucopenia, trombopenia y elevación discreta de las enzimas de citolisis. Los órganos más afectados en los casos más graves son el pulmón, el tubo digestivo y el hígado³⁵. La neumonitis puede ser grave y se acompaña de disnea, hipoxemia y patrón intersticial difuso en la radiografía. La confirmación diagnóstica requiere cultivo positivo o la visualización de cuerpos de inclusión en la biopsia transbronquial. La afectación entérica se caracteriza por úlceras digestivas que se evidencian por endoscopia y se confirman con la biopsia. La afectación hepática es más frecuente en receptores de trasplante de hígado y en la infección primaria en comparación con los casos de reactivación. Ganciclovir es el antivírico de elección de la enfermedad por CMV en trasplantados. En casos leves, valganciclovir (vía oral) es una alternativa razonable, lo que facilita el alta precoz en algunos casos³⁶. En pacientes con CMV resistente a ganciclovir se puede emplear cidofovir y foscarnet.

La infección por el VHH 6 suele producirse durante el primer mes postrasplante, por reactivación de la infección latente, y puede afectar a un tercio aproximadamente de los pacientes trasplantados, especialmente en quienes no se realiza profilaxis antivírica para el CMV. Producen un síndrome vírico inespecífico con fiebre y leucopenia, y rara vez afectación grave neurológica, respiratoria o hepática.

La infección por VHH 8 es más frecuente en África central y del sur, en Oriente Medio y en los países europeos cercanos al Mediterráneo (fenómeno diferenciador respecto a otras infecciones del grupo herpes). Es la causa del sarcoma de Kaposi postrasplante, la enfermedad de Castleman y el linfoma de cavidades³⁷. El sarcoma de Kaposi experimenta una regresión cuando se reducen de forma sustancial las dosis de inmunosupresores. El empleo de sirolimus (que presenta efecto antiproliferativo) en lugar de un calcineurínico también mejora el pronóstico. Si no hay respuesta a estas medidas es necesaria la quimioterapia.

La infección primaria por VEB se produce aproximadamente en el 75% de los receptores de trasplantes seronegativos. También hay que señalar que el 30% de los trasplantes seropositivos presenta una reactivación de la infección evidenciada mediante la PCR en sangre. La mayor parte de estas infecciones se producen durante los primeros 4 meses tras el trasplante. La incidencia de ELP es muy superior en los receptores de trasplante seronegativos³⁷. El otro factor de riesgo fundamental es la utilización de dosis altas de inmunosupresores³⁸. Se trata de tumores linfoproliferativos de

estirpe B que contienen el genoma del VEB, que puede ser detectado mediante hibridación *in situ* o mediante inmunohistoquímica. Esta enfermedad puede ser monoclonal u oligoclonal³⁹. Los fármacos antivíricos, como aciclovir o ganciclovir, inhiben la fase lítica de la infección por el VEB y la producción de viriones, pero no son eficaces contra la replicación de las células con una infección latente por VEB. El tratamiento de los casos más graves puede requerir quimioterapia y la infusión de anticuerpos monoclonales contra los antígenos de superficie de los linfocitos B³⁸. Los tumores de fenotipo más maligno necesitan quimioterapia.

La presencia de poliomavirus en la orina puede detectarse en más de la mitad de los receptores de trasplante renal.

El virus BK ha sido relacionado con disfunción renal transitoria y estenosis ureteral.

Los virus JC y SV40 se han detectado como causa de nefropatía en unos pocos pacientes, aunque su papel patogénico está peor establecido. La infección por el virus BK puede originarse de forma primaria, por la transmisión extrahospitalaria o por el donante, o mediante una reactivación, dado que la mayoría de los adultos son seropositivos. El rechazo del injerto (y su tratamiento) puede ser un factor predisponente importante para esta reactivación. La detección de estos virus es posible mediante distintas técnicas, como cultivo, citología, microscopio electrónico y PCR. La biopsia sigue siendo muy importante para establecer un diagnóstico definitivo. La reducción de la inmunosupresión es la medida más eficaz para prevenir la progresión de la nefropatía por el virus BK. La afectación del SNC por el virus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva) es mucho menos frecuentes que en pacientes infectados por el VIH. Los pacientes afectados desarrollan un cuadro de varias semanas o meses de duración, caracterizado por sintomatología motora, sensitiva, visual o cognitiva. Es necesaria la biopsia cerebral para establecer el diagnóstico. Aunque se ha evidenciado cierta mejoría al reducir la inmunosupresión, no existe una terapia antivírica eficaz para esta enfermedad neurológica⁴⁰.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

✓ Metaanálisis ✓ Artículo de revisión
 ✓ Ensayo clínico controlado ✓ Guía de práctica clínica
 ✓ Epidemiología

1. Small TN, Papadopoulos EB, Boulad F, Black P, Castro-Malaspina H, Childs BH, et al. Comparison of immune reconstitution after unrelated and related T-cell-depleted bone marrow transplantation: effect of patient age and donor leukocyte infusions. *Blood*. 1999;93:467-80.
2. ● Wingard JR, Hsu J, Hiemenz JW. Hematopoietic stem cell transplantation: an overview of infection risks and epidemiology. *Infect Dis Clin North Am*. 2010;24:257-72.
3. ● Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med*. 1993;328:1323-32.
4. ● Alonso CD, Treadway SB, Hanna DB, Huff CA, Neofytos D, Carroll KC, et al. Epidemiology and outcomes of *Clostridium difficile*

- infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2012;54:1053-63.
5. ● Neshler L, Rolston KV. Neutropenic enterocolitis, a growing concern in the era of widespread use of aggressive chemotherapy. *Clin Infect Dis.* 2013;56:711-7.
 6. ●● Wingard JR, Hiemenz JW, Jantz MA. How I manage pulmonary nodular lesions and nodular infiltrates in patients with hematologic malignancies or undergoing hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2012;120:1791-800.
 7. ● Williams KM, Ahn KW, Chen M, Aljurf MD, Agwu AL, Chen AR, et al. The incidence, mortality and timing of *Pneumocystis jiroveci* pneumonia after hematopoietic cell transplantation: a CIBMTR analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51:573-80.
 8. Park SC, Jeong SH, Kim J, Han CJ, Kim YC, Choi KS, et al. High prevalence of hepatitis B virus infection in patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma in Korea. *J Med Virol.* 2008;80:960-6.
 9. ● Locasciulli A, Bruno B, Alessandrino EP, Meloni G, Arcese W, Bandini G, et al. Hepatitis reactivation and liver failure in haemopoietic stem cell transplants for hepatitis B virus (HBV)/hepatitis C virus (HCV) positive recipients: a retrospective study by the Italian group for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2003;31:295-300.
 10. Hentrich M, Oruzio D, Jäger G, Schlemmer M, Schleunig M, Schiel X, et al. Impact of human herpesvirus-6 after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 2005;128: 66-72.
 11. Shitrit D, Lev N, Bar-Gil-Shitrit A, Kramer MR. Progressive multifocal leukoencephalopathy in transplant recipients. *Transpl Int.* 2005;17: 658-65.
 12. ●● Robin M, Porcher R, De Castro Araujo R, de Latour RP, Devergie A, Rocha V, et al. Risk factors for late infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from a matched related donor. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007;13:1304-12.
 13. ● Ozdemir E, Saliba RM, Champlin RE, Couriel DR, Giralt SA, de Lima M, et al. Risk factors associated with late cytomegalovirus reactivation after allogeneic stem cell transplantation for hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant.* 2007;40:125-36.
 14. ● Bowman LJ, Melaragno JI, Brennan DC. Letemovir for the management of cytomegalovirus infection. *Expert Opin Investig Drugs.* 2017;26:235-41.
 15. ● Hughes WT. Mycobacterial infections in bone marrow transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2000;6:359.
 16. ● Lin R, Liu Q. Diagnosis and treatment of viral diseases in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Hematol Oncol.* 2013;6:94.
 17. ● Suzuki J, Asbizawa M, Okuda S, Woda H, Sakamoto K, Terasako K, et al. *Varicella zoster virus meningoencephalitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.* *Transpl Infect Dis.* 2012;14:E7-E12.
 18. ● Islam MS, Anoop P, Gordon-Smith EC, Rice P, Datta-Nemdharry P, Marsh JC. Epstein-Barr virus infections after allogeneic stem cell transplantation: a comparison between non-malignant and malignant hematological disorders. *Hematology.* 2010;15:344-50.
 19. Limaye AP, Bakhavatsalam R, Kim HW, Randolph SE, Halldorson JB, Healey PJ, et al. Impact of cytomegalovirus in organ transplant recipients in the era of antiviral prophylaxis. *Transplantation.* 2006;81:1645-52.
 20. ● Sole A, Morant P, Salavert M, Pemán J, Morales P; Valencia Lung Transplant Group. *Aspergillus in lung transplant recipients: risk factors and outcome.* *Clin Microbiol Infect.* 2005;11:359-65.
 21. ● San Juan R, Aguado JM, Lumbreras C, Díaz-Pedroche C, López-Medrano F, Lizasoain M, et al. Incidence, clinical characteristics and risk factors of late infection in solid organ transplant recipients: data from the RESITRA study group. *Am J Transplant.* 2007;7:964-71.
 22. ● Montoya JG, Giraldo LE, Efron B, Stinson EB, Gamberg P, Hunt S, et al. Infectious complications among 620 consecutive heart transplant patients at Stanford University Medical Center. *Clin Infect Dis.* 2001;33:629-40.
 23. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association. *Circulation.* 2007;116:1736-54.
 24. ● Collins LA, Samore MH, Roberts MS, Luzzati R, Jenkins RL, Lewis WD, et al. Risk factors for invasive fungal infections complicating orthotopic liver transplantation. *J Infect Dis.* 1994;170:644-52.
 25. ● Alexander J, Limaye AP, Ko CW, Bronner MP, Kowdley KV. Association of hepatic iron overload with invasive fungal infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2006;12:1799-804.
 26. Boluda ER. Pediatric small bowel transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2015;20:550-6.
 27. ● Oriol I, Sabé N, Melilli E, Lladó L, González-Costello J, Soldevilla L, et al. Factors influencing mortality in solid organ transplant recipients with bloodstream infection. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21:e9-14.
 28. Husain C, Wagener MM, Singh N. *Cryptococcus neoformans* infection in organ transplant recipients: variables influencing clinical characteristics and outcome. *Emerg Infect Dis.* 2001;7:375-81.
 29. ● Barsoum RS. Parasitic infections in organ transplantation. *Exp Clin Transplant.* 2004;2:258-6.
 30. ●● Copp DH, Godwin JD, Kirby KA, Limaye AP. Clinical and radiologic factors associated with pulmonary nodule etiology in organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2006;6:2759-64.
 31. ●● Letourneau AR, Issa NC, Baden LR. Pneumonia in the immunocompromised host. *Curr Opin Pulm Med.* 2014;20:272-9.
 32. ● Neofytos D, Kobayashi K, Alonso CD, Cady-Reh J, Lopley D, Harris M, et al. Epidemiology, risk factors, and outcomes of *Clostridium difficile* infection in kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2013;15:134-41.
 33. Naldi L, Venturuzzo A, Invernizzi P. Dermatological complications after solid organ transplantation. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018;54(1):185-212.
 34. ●● Razonable RR. Management of viral infections in solid organ transplant recipients. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011;9:685-700.
 35. Emery VC, Sabin CA, Cope AV, Gor D, Hassan-Walker AF, Griffiths PD. Application of viral-load kinetics to identify patients who develop cytomegalovirus disease after transplantation. *Lancet.* 2000;355:2032-6.
 36. Sun HY, Wagener MM, Singh N. Prevention of posttransplant cytomegalovirus disease and related outcomes with valganciclovir: a systematic review. *Am J Transplant.* 2008;8:1-8.
 37. ● Asberg A, Humar A, Rollag H. Oral valganciclovir is noninferior to intravenous ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2007;7:2106-13.
 38. Lebbe C, Porcher R, Marcelin AG, Agbalika F, Dussaix E, Samuel D, et al. Human herpesvirus 8 (VHH8) transmission and related morbidity in organ recipients. *Am J Transplant.* 2013;13:207-13.
 39. ●● Preiksaitis JK. New developments in the diagnosis and management of posttransplantation lymphoproliferative disorders in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2004;39:1016-23.
 40. ● Trofe-Clark J, Sawinski D. BK and other polyomaviruses in kidney transplantation. *Semin Nephrol.* 2016;36:372-38.
 41. Singh N, Limaye AP. Infections in solid organ recipients. En: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editores. *Mandell, Douglas and Bebbett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 8th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2014. p. 3638.