

# Protocolos Clínicos SEIMC

Editores: J.M. Aguado, B. Almirante, J. Fortún

X

## Infecciones en el paciente trasplantado

*Coordinador: A. Pahissa*

**C. Lumbreras**

**J. Gavaldá**

**J.M. Cisneros**

**P. Muñoz**



SOCIEDAD  
ESPAÑOLA  
DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS  
Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA

---

# Infecciones en el paciente trasplantado

---

*Coordinador:*  
**A. Pahissa**  
Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

<i>Infección bacteriana</i> .....	3
<i>Infección vírica</i> .....	11
<i>Infección fúngica</i> .....	17
<i>Prevención de la infección</i> .....	25

**C. Lumbreras.** Hospital 12 de Octubre. Madrid.

**J. Gavaldá.** Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

**J. M. Cisneros.** Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.

**P. Muñoz.** Hospital Gregorio Marañón. Madrid.

# Infecciones en el paciente trasplantado

## *Infección bacteriana*

### 1. Introducción

Las infecciones bacterianas son las más frecuentes en los receptores de trasplante y también las que ocasionan mayor mortalidad, aunque con notables diferencias según el tipo de trasplante como se recoge en la tabla I.

Infecciones bacterianas	Valores en %
Hepático	33-68
Pulmonar	54
Renal	47
Páncreas	35
Cardíaco	21-30

**Tabla 1.** Frecuencia de las infecciones bacterianas en los diferentes tipos de trasplante

El diagnóstico es difícil por el amplio diagnóstico diferencial y por la atenuación de las manifestaciones clínicas. El tratamiento antimicrobiano está limitado por la interacción con los inmunosupresores y, por la toxicidad del injerto; y el pronóstico es peor que en la población no trasplantada. Por todo ello las infecciones bacterianas en los receptores de trasplante constituyen un capítulo con entidad propia dentro de la patología infecciosa que intentaremos recoger en este tema, resaltando especialmente el tratamiento de las mismas. Teniendo siempre en cuenta que el objetivo principal en el manejo del receptor de trasplante con sospecha de infección debe ser el diagnóstico precoz y el tratamiento específico de la misma.

### 2. Manejo inicial del paciente

La transmisión de bacterias a través del injerto, es un mecanismo patogénico exclusivo de los receptores de trasplante, es muy frecuente en el pulmonar que pre-

senta colonización/infección bronquial del injerto hasta en el 50% de los casos y muy raro en los trasplantes de riñón, hígado, páncreas y corazón, normalmente estériles. La reactivación de infecciones adquiridas previamente, como *Mycobacterium tuberculosis*, es otro mecanismo de infección. Los restantes mecanismos de infección no difieren de la población no trasplantada y son la exposición a las bacterias del hospital y de la comunidad.

Los factores de riesgo para la infección bacteriana se pueden agrupar en factores pretrasplante, intraoperatorios y postrasplante.

Factores de riesgo pretrasplante: creatinina elevada, diabetes mellitus, infección bacteriana activa, receptor procedente de la UCI, retrasplante, infarto pulmonar reciente y empleo de asistencia ventricular mecánica en el trasplante cardíaco, hipertensión pulmonar en el trasplante pulmonar y bilirrubina > 12 mg/dl en el hepático.

Factores de riesgo intraoperatorios: tiempo quirúrgico prolongado, transfusión de hemoderivados abundante, equipo quirúrgico con poca experiencia, anastomosis de la vía biliar mediante coledocoyunostomía en el trasplante hepático, disfunción diafragmática en el trasplante cardíaco y pulmonar e, injerto colonizado/infectado en el trasplante pulmonar.

Factores de riesgo postrasplante: los factores de riesgo de infección cambian con el periodo postrasplante y con ellos la frecuencia y la etiología de las infecciones. La frecuencia de infección es máxima durante el primer periodo postrasplante, tras el cual se reduce de forma continua hasta alcanzar una frecuencia similar a la de la población general después de 6-12 meses postrasplante. En el primer mes se acumulan la mayor parte de las infecciones bacterianas, coincidiendo con la exposición nosocomial. Durante el 2º-6º mes, la fase de mayor inmunosupresión, las infecciones bacterianas ocupan el segundo lugar tras las víricas; y aparecen las bacterias oportunistas. Después del sexto mes, con el

órgano trasplantado normofuncionante y dosis mínimas de inmunosupresión, la frecuencia de las infecciones bacterianas se reduce hasta cifras similares a la población general y están causadas por bacterias patógenas de la comunidad. En la tabla 2 se recogen los principales

factores de riesgo y la etiología de las infecciones bacterianas en los receptores de trasplante de órgano sólido. Esta cronología no es válida cuando el receptor de trasplante no evoluciona bien.

Período (mes)	Factor de riesgo	Etiología
Inicial (1)	<b>Nosocomial:</b> cirugía, ventilación mecánica, catéteres iv, sonda vesical, antimicrobianos, transmisión cruzada, ambiental	Enterobacterias, bacilos gram-negativos no fermentadores, <i>S. epidermidis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Enterococcus</i> spp., <i>Legionella</i> spp.
Intermedio (2-6)	<b>Inmunosupresión:</b> episodios de rechazo, infección por CMV  <b>Complicaciones quirúrgicas tardías</b>	<i>Legionella</i> spp., <i>Salmonella</i> spp., <i>Nocardia</i> spp., <i>R. equi</i> , <i>L. monocytogenes</i> , <i>M. tuberculosis</i> , <i>M. no tuberculosis</i> , enterobacterias, <i>S. aureus</i> , <i>Enterococcus</i> spp., <i>P. aeruginosa</i>
Tardío (7-12)	<b>Patógenos de la comunidad</b>	<i>S.pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>M. tuberculosis</i>

**Tabla 2.** Principales factores de riesgo y etiología de la infección bacteriana en los períodos postrasplante de órgano sólido

### 3. Diagnóstico

El diagnóstico de las infecciones bacterianas en los receptores de trasplante es más difícil que en la población no trasplantada, porque el diagnóstico diferencial es mucho más extenso y sus manifestaciones clínicas pueden estar atenuadas. Los corticoides reducen o enmascaran la fiebre, la azatioprina y el micofenolato la leucocitosis y la neutropenia los infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax y los signos inflamatorios de

las lesiones cutáneas. La denervación del órgano trasplantado reduce la tos en el trasplante pulmonar y el dolor local del injerto en los trasplantes hepático y renal. Afortunadamente, frente a estas dificultades dos pistas facilitan el diagnóstico. La primera, ya expuesta anteriormente, es que la cronología de la infección tiene un patrón característico en cada período postrasplante. La segunda es que cada tipo de trasplante tiene también su propio patrón de infecciones bacterianas como se muestra en la tabla 3.

Trasplante	Infección más frecuente	Otras infecciones
<b>Renal</b>	Urinaria: - Baja - Pielonefritis	Bacteriemia primaria Neumonía
<b>Hepático</b>	Infección lecho quirúrgico - Absceso hepático - Absceso intraabdominal - Peritonitis - Colangitis - Infección de la herida quirúrgica superficial y profunda	Neumonía Bacteriemia primaria Pielonefritis Colitis pseudomembranosa
<b>Cardíaco</b>	Neumonía	Bacteriemia primaria, mediastinitis, infección urinaria
<b>Pulmonar</b>	Neumonía	Traqueobronquitis, sinusitis, bacteriemia primaria, infección urinaria, mediastinitis
<b>Páncreas</b>	Infección lecho quirúrgico - Herida quirúrgica superficial y profunda - Abscesos peripancreáticos e intrabdominales - Peritonitis	Infección urinaria Osteomielitis, artritis

**Tabla 3.** Principales infecciones bacterianas en los receptores de trasplante

#### Trasplante renal

La infección urinaria es la infección bacteriana más común y la primera causa de bacteriemia. Predomina en los tres primeros meses y la manifestación más frecuente es la bacteriuria asintomática. La pielonefritis se presenta con fiebre y deterioro de la función renal y sólo en ocasiones se acompaña de dolor a nivel del injerto. La etiología principal son las enterobacterias, con *E.coli* a la cabeza, y *Enterococcus* spp. entre los gram positivos. En la mitad de los casos se debe a complicaciones de la técnica quirúrgica (fistulas, estenosis y/o reflujo de la vía excretora, hematoma perinefrítico) por lo que la ecografía urgente debe formar parte de la valoración inicial de los pacientes con sospecha de pielonefritis.

#### Trasplante hepático

Las infecciones del lecho quirúrgico (antes llamadas de la herida quirúrgica) son las más frecuentes, están causadas principalmente por bacterias y comprenden la infección superficial y profunda de la herida, abscesos intrahepáticos y extrahepáticos, colangitis y peritonitis. En estas infecciones además del tratamiento antimicrobiano precoz es con frecuencia necesario el tratamiento quirúrgico de la complicación primaria. El absceso hepático precoz, perihiliar, es con gran probabilidad una complicación de la vía biliar, que se debe a problemas quirúrgicos de la misma o a trombosis de la arteria hepática. En la valoración inicial de los receptores de trasplante hepático con fiebre o con bacteriemia sin focalidad, especialmente si es por bacilos gram negativos, está indicada la realización urgente de una eco-doppler abdominal. La colangitis se manifiesta por fiebre e ictericia pero sin dolor en el hipocondrio derecho, por lo que puede pasar inadvertida. Los hemocultivos, generalmente positivos, ayudan al diagnóstico. La biopsia hepática que muestra infiltrados de neutrófilos alrededor de los conductillos biliares y descarta otras causas de ictericia, puede ser necesaria para establecer el diagnóstico definitivo. El diagnóstico de colangitis condiciona realizar un estudio de la vía biliar, en busca de estenosis u obstrucción de la misma, tras la ecografía inicial, la colangiografía endoscópica o bien la colangiografía serían las técnicas de elección.

#### Trasplante cardíaco

La neumonía es la infección bacteriana más frecuente. En el primer mes postrasplante está causada por bacterias de adquisición nosocomial, *P aeruginosa*, *A. baumannii*, enterobacterias, *S. aureus* y *L. pneumophila*.

Posteriormente por patógenos de la comunidad, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Legionella* spp y, por las bacterias oportunistas, *M. tuberculosis*, *N. asteroides* y *R. equi*. La mediastinitis es una complicación principalmente bacteriana que se manifiesta en las primeras semanas postrasplante cardíaco y pulmonar. La incidencia es menor del 3% y los microorganismos causales predominantes son *S. aureus* y *S. epidermidis* y, en segundo lugar, bacilos gram negativos. *M. hominis* y *Legionella* spp. se han descrito como causas inusuales. La endocarditis es rara.

#### Trasplante pulmonar

La incidencia de infecciones bacterianas es más elevada que en ningún otro tipo de trasplante, porque la ablación del reflejo de la tos por debajo de la anastomosis traqueal o bronquial, la alteración del aclaramiento mucociliar, la infección transmitida desde el pulmón nativo, el contacto directo del órgano trasplantado con el ambiente y la bronquiolitis obliterante son factores de riesgo únicos de estos pacientes. La neumonía es por todo ello la infección bacteriana más frecuente, y predomina en las primeras semanas postrasplante. Los bacilos gram negativos son la etiología principal, y en los pacientes con fibrosis quística *P. aeruginosa* y *B. cepacia*. La neumonía tardía, después de los 3-6 meses postrasplante es una manifestación de la bronquiolitis obliterante del injerto y los bacilos gram negativos son la principal causa.

#### Trasplante de páncreas

La infección del lecho quirúrgico es la principal infección bacteriana, seguida de la infección urinaria cuando el drenaje de las secreciones pancreáticas se aboca a la vejiga urinaria. *S.aureus* es la etiología más común, seguida de *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp. y enterobacterias.

### 4. Tratamiento

El diagnóstico precoz y el tratamiento específico es el objetivo principal en el manejo de las infecciones bacterianas en los receptores de trasplante, solo así se asegura la máxima eficacia y la menor toxicidad. Para ello es necesario conocer las interacciones entre los antimicrobianos y los inmunosupresores, la influencia del tipo de trasplante y la existencia de infecciones singulares de los receptores de trasplante que necesitan pautas de tratamiento diferentes a las de la población no trasplantada.

### Toxicidad de los antimicrobianos en los receptores de trasplante

Los antimicrobianos pueden ocasionar efectos adversos en los receptores de trasplante por dos mecanismos: por interacción farmacológica y por suma de toxicidades.

La interacción farmacológica sucede con los antimicrobianos que utilizan el sistema del citocromo P-450 3A hepático, principal ruta metabólica de la ciclosporina y del tacrolimus. Los antimicrobianos que inhiben este sistema aumentan las concentraciones en suero de ambos inmunosupresores, la nefrotoxicidad y la neurotoxicidad. Por el contrario, los antimicrobianos que

inducen el citocromo P-450, aumentan el metabolismo de ciclosporina/tacrolimus, reducen sus niveles en suero y aumentan el riesgo de rechazo agudo. No se han descrito interacciones significativas entre los antimicrobianos y los restantes inmunosupresores (azatiopirina, mofetil-micofenolato y prednisona) habitualmente utilizados en los receptores de trasplante.

La suma de efectos adversos comunes, principalmente la nefrotoxicidad, como sucede con la combinación de aminoglucósidos con ciclosporina o tacrolimus, es el otro mecanismo de toxicidad en los receptores de trasplante. En la tabla 4 se recogen los principales efectos adversos del tratamiento combinado con antimicrobianos y ciclosporina o tacrolimus.

Antimicrobianos	Interacción sobre Ciclosporina	Interacción sobre tacrolimus	Efectos adversos
Rifampicina	↓↓↓ reducción niveles	↓↓↓ reducción niveles	*** rechazo agudo
Eritromicina	↑ aumento niveles	↑ aumento niveles	* nefrotoxicidad
Claritromicina	↑ aumento niveles	↑ aumento niveles	* nefrotoxicidad
Roxitromicina	↑ aumento niveles	↑ aumento niveles	* nefrotoxicidad
Azitromicina	↑ aumento niveles	ND	* nefrotoxicidad
Josamicina	↑ aumento niveles	ND	* nefrotoxicidad
Ciprofloxacino #	↑ aumento niveles	ND	* nefrotoxicidad
Levofloxacino #	↑ aumento niveles	ND	* nefrotoxicidad
Aminoglucósidos	Suma de nefrotoxicidad	Suma de toxicidad	*** nefrotoxicidad
Cotrimoxazol #	Suma de nefrotoxicidad	↑↑ aumento niveles	* nefrotoxicidad
Eritromicina †	Desconocido	↑↑ aumento niveles	* ototoxicidad
Cloranfenicol	↑ aumento niveles	↑ aumento niveles	* nefrotoxicidad
Nafcilina	Desconocido	ND	* nefrotoxicidad
Vancomicina	Suma de nefrotoxicidad	Suma de nefrotoxicidad	* nefrotoxicidad
Quinupristin-dalfopristin	↑↑ aumento niveles	↑↑ aumento niveles	** nefrotoxicidad

**Tabla 4.** Interacciones con repercusión clínica de los antimicrobianos con ciclosporina y tacrolimus

# = A dosis elevadas y por vía intravenosa  
 † = Eritromicina lactobionato por vía intravenosa  
 ND = No descrito

La importancia de la interacción está representada con:  
 ↓ ↓ ↓ = gran reducción y  
 ↑ = aumento leve  
 ↑ ↑ = aumento moderado  
 La importancia del efecto adverso está representada con: \*\*\* = riesgo elevado, \*\* = moderado y \* = leve

Existen otras interacciones entre los antimicrobianos y ciclosporina/tacrolimus, pero sin repercusión clínica. Se ha descrito una interacción positiva de la combinación de imipenem-cilastina con ciclosporina que parece reducir la toxicidad renal de la ciclosporina, por un efecto protector de las células del túbulo renal por la cilastina. En pacientes con antecedentes de crisis convulsivas, o con neurotoxicidad secundaria a CsA o tacrolimus es aconsejable evitar imipenem.

#### Rifampicina

Es un potente inductor del citocromo P-450 de acción rápida y sostenida, que produce una caída rápida

de los niveles de ciclosporina y de tacrolimus con alto riesgo de rechazo y por ello se debe evitar en los receptores de trasplante. En los casos que se considere imprescindible su uso, se debe aumentar la dosis de ciclosporina desde el principio del tratamiento combinado, al menos dos veces la dosis basal y monitorizar diariamente sus niveles hasta alcanzar las concentraciones apropiadas de forma estable, lo que suele ser difícil.

#### Macrólidos

La eritromicina incrementa los niveles séricos de ciclosporina porque aumenta su absorción gastrointestinal y sobre todo porque inhibe su metabolismo

por el citocromo P-450, con lo cual aumenta la toxicidad de la ciclosporina, especialmente la nefrotoxicidad. La eritromicina en su formulación de lactobionato, por vía intravenosa a dosis altas, se ha asociado con una elevada frecuencia de ototoxicidad reversible en receptores de trasplante renal. Por ello es aconsejable evitar la eritromicina por vía intravenosa. La claritromicina y los demás macrólidos con anillo de 14 átomos tienen una interacción similar a la eritromicina. La azitromicina, no se metaboliza por el citocromo P-450, por lo que parece el macrólido más adecuado, pero la experiencia clínica es escasa y se deben controlar los niveles de ciclosporina o tacrolimus cuando se usen combinados.

#### Aminoglucósidos

Los aminoglucósidos no interfieren el metabolismo de la ciclosporina/tacrolimus pero el tratamiento combinado es muy nefrotóxico por la suma de toxicidad renal. Se han descrito numerosos casos de fracaso renal agudo secundario a esta combinación por lo que los aminoglucósidos se deben evitar. Cuando su uso se considere indicado, como en las infecciones graves (neumonía y sepsis grave) por *P. aeruginosa*, hay que monitorizar la función renal y los niveles plasmáticos de ambos fármacos, administrar los aminoglucósidos en dosis única diaria y suspenderlos lo antes posible o siempre que aparezcan los primeros signos de toxicidad renal.

#### Cotrimoxazol.

Combinado con ciclosporina a dosis altas y por vía intravenosa se asocia con insuficiencia renal reversible en el 11% de los casos, por adición de toxicidad (el cotrimoxazol produce nefritis intersticial), que es más frecuente aún en el trasplante renal. Incrementa 2 a 3 veces los niveles de tacrolimus en sangre por un mecanismo no bien conocido, por lo que su uso combinado debe ser monitorizado cuidadosamente, reduciendo los niveles de tacrolimus para evitar toxicidad. En receptores de trasplante en tratamiento con azatiopirina, la combinación con cotrimoxazol se ha asociado con mayor riesgo de mielotoxicidad.

#### Betalactámicos

La interacción de la ciclosporina con los betalactámicos no se ha descrito excepto con nafcilina que incrementa la nefrotoxicidad por un mecanismo desconocido. Los betalactámicos son los antimicrobianos más seguros en los receptores de trasplante. Pero a dosis elevadas, especialmente en pacientes con disminución de la función renal, pueden ocasionar neurotoxicidad similar a la ocasionada por ciclosporina o tacro-

limus, por lo que hay que ajustar la dosis del betalactámico al aclaramiento de creatinina del paciente. Imipenem no debe emplearse en pacientes con patología neurológica, incluida la neurotoxicidad por ciclosporina o tacrolimus, así como combinado con ganciclovir dada su potencial neurotoxicidad.

#### Metronidazol

El tratamiento combinado con metronidazol y ciclosporina oral y tacrolimus intravenoso, puede desencadenar una reacción disulfiram (vasodilatación, hipotensión, dolor torácico, debilidad y confusión), porque ambas formulaciones contienen alcohol. Esta reacción también es posible con las cefalosporinas que contienen un grupo metiltiotetrazol en su formulación como cefminox, cefoperazona, cefotetan y cefmetazol. Esta interacción es por ahora solo potencial ya que no ha sido descrita en la clínica.

#### Cloranfenicol

Se metaboliza por el citocromo P-450, por lo que puede aumentar los niveles de ciclosporina o tacrolimus. La trascendencia clínica de esta interacción es desconocida, se aconseja precaución y vigilancia de los niveles plasmáticos cuando se realice tratamiento combinado.

#### Quinupristin-Dalfopristin

De estructura similar a la de los macrólidos, es un potente inhibidor del citocromo P-450 isoenzima 3A por lo que existe riesgo de incremento de los niveles de tacrolimus o de ciclosporina, pero la experiencia clínica de tratamiento combinado es escasa. Por ello cuando se utilice combinado con ciclosporina o tacrolimus es necesario monitorizar los niveles del inmunosupresor y ajustar la dosis.

#### Tratamiento empírico de los principales síndromes clínicos de etiología bacteriana común.

En el receptor de trasplante con sospecha de infección el objetivo principal es el diagnóstico precoz y el tratamiento específico de la misma. Por ello el tratamiento empírico está indicado cuando la situación del paciente es grave y/o cuando la etiología bacteriana es probable. No se debe iniciar sin la toma de muestras para el diagnóstico microbiológico. La tinción de Gram es muy útil para dirigir el tratamiento inicial. En la tabla 5 se recogen las recomendaciones para el tratamiento empírico de los principales síndromes clínicos.

#### Tratamiento antimicrobiano de las infecciones producidas por microorganismos singulares.

*Burkholderia cepacia* es una causa de neumonía y de infecciones respiratorias precoces y recurrentes en los receptores de trasplante pulmonar por fibrosis quística, por reactivación de infecciones adquiridas en la fase pretrasplante. Son bacterias muy resistentes a los antimicrobianos e incluso panresistentes, por lo que el tratamiento cuando es posible debe ser guiado por el antibiograma a las dosis máximas y prolongarse durante al menos 2-3 semanas.

*Legionella* spp. Las infecciones por *Legionella* (*L. pneumophila*, *L. micdadei*, *L. bozemanii* y *L. feelii*), son más frecuentes en los receptores de trasplante. Causan una neumonía indistinguible de otras de etiología bacte-

riana y su adquisición es tanto nosocomial como comunitaria. En los brotes de neumonía nosocomial por *Legionella*, los receptores de trasplante son los primeros en enfermar, de ahí la denominación acuñada por el Dr. Rubin de pacientes centinela, de gran interés epidemiológico.

Las nuevas quinolonas son el tratamiento de elección de la neumonía por *Legionella* en los receptores de trasplante. Moxifloxacino y levofloxacino tienen más actividad *in vitro* frente a *Legionella* que ciprofloxacino y ofloxacino, pero la experiencia clínica con ellas también es menor. Levofloxacino (500 mg/12 h iv.) es probablemente el tratamiento de elección en las neumonías graves por *Legionella* en los receptores de trasplante. En estos casos se vigilará diariamente los niveles de tacrolimus o de ciclosporina que pueden elevarse. La duración del tratamiento es de 3 semanas, aunque en receptores de tras-

plante de progenitores hematopoyéticos se han descrito recidivas después de 3 semanas de tratamiento.

*Nocardia* spp., principalmente *Nocardia asteroides*, es una causa de neumonía de presentación subaguda y de patrón nodular en la radiografía. Puede acompañarse de afectación cerebral, abscesos o meningitis, y también cutánea. Los corticoides a dosis elevadas son el principal factor de riesgo. Requiere medios de crecimiento selectivos, por lo que es necesario informar al laboratorio de microbiología de la sospecha diagnóstica. La determinación de la sensibilidad a los antimicrobianos está indicada en las siguientes circunstancias: ausencia de respuesta al tratamiento inicial, infección por especies relativamente resistentes a las sulfonamidas (*N. farnacia* y *N. otitidis-caviarium*) o intolerancia grave a las sulfonamidas. Recientemente se han empleado el E-test y el BACTEC radiométrico para la determinación de la sensibilidad, pero es aconsejable confirmarla por un centro de referencia porque no está bien estandarizada.

El tratamiento de esta infección es médico y ocasionalmente quirúrgico. Las sulfonamidas solas o más recientemente combinadas con trimetoprim son el antimicrobiano de elección. La dosis inicial aconsejada es de 10-15 mg/kg de trimetoprim (TMP) y 50-75 mg/kg de sulfametoxazol (SMX) dividida en 2 a 4 veces al día y por vía oral o intravenosa durante 3-6 semanas, para continuar después con dosis de 5 mg/kg/día de TMP y 25 mg/kg/día de SMX por vía oral. La mejoría clínica debe aparecer en la primera semana de tratamiento, en caso contrario se debe sospechar resistencia primaria, limpieza quirúrgica insuficiente o coinfección por otro oportunista. La duración del tratamiento en la nocardiosis pulmonar, neurológica y diseminada debe ser de al menos 12 meses. En las formas cutáneas primarias puede ser de 3 meses, si el grado de inmunosupresión y de limpieza quirúrgica lo permiten. El tratamiento alternativo más utilizado es la combinación de imipenem más amikacina (10-15 mg/kg/día), que en estos pacientes conlleva mayor riesgo de neurotoxicidad y de nefrotoxicidad.

*Rhodococcus equi* es una causa muy rara de neumonía cavitada en los receptores de trasplante. Imipenem (500 mg/6h) i.v. más vancomicina (1 g/12 h) i.v. es el tratamiento de elección, durante al menos 14 días, posteriormente se debe continuar según el antibiograma pero teniendo en cuenta que el tratamiento debe incluir dos antimicrobianos con buena penetración intracelular y uno de ellos debe ser un macrólido. En los receptores de trasplante azitromicina parece el macrólido de elección.

*Salmonella* spp. Las infecciones por *Salmonella* no *typhi* eran 20 veces más frecuentes en los receptores de trasplante, especialmente después del tratamiento del rechazo. Afortunadamente la generalización de la profilaxis con cotrimoxazol para la neumonía por *P. carinii* ha reducido esta elevada incidencia. La fiebre con bacterie-

mia es la forma de presentación más común, pero puede ocasionar afectación de cualquier órgano. El tratamiento antimicrobiano de la gastroenteritis por *Salmonella*, que no está indicado en inmunocompetentes, podría ser beneficioso en los receptores de trasplante por la mayor frecuencia de bacteriemia y de complicaciones supuradas que ocasiona. Las cefalosporinas de tercera generación, ceftriaxona o cefotaxima, y las fluorquinolonas son el tratamiento empírico de elección. La duración del tratamiento de la bacteriemia no complicada por *Salmonella* en los receptores de trasplante no está definida. Parece razonable seguir la pauta establecida en los pacientes con SIDA, de 1 a 2 semanas por vía intravenosa seguido de 4 semanas con una fluorquinolona (ciprofloxacino u ofloxacino) por vía oral con el objetivo de erradicar el microorganismo y evitar la recurrencia de la bacteriemia.

*Listeria monocytogenes*. Las infecciones por *L. monocytogenes* predominan en los dos primeros meses postrasplante, aunque por las misma razón comentada en el caso de las infecciones por *Salmonella*, su incidencia actual es escasa. Su frecuencia está relacionada con la exposición a comidas contaminadas y con el grado de inmunosupresión. La meningitis, con o sin abscesos cerebrales, es el síndrome clínico más común. La bacteriemia frecuentemente acompaña a la meningitis. No existen estudios controlados sobre el tratamiento de las infecciones por *L. monocytogenes*. Se recomienda ampicilina (200 mg/kg/día) más gentamicina (5 mg/kg/día) durante 2 semanas en la bacteriemia, 3 en la meningitis y 6 semanas si hay abscesos cerebrales. La adición de gentamicina se basa exclusivamente en datos *in vitro* y experimentales de sinergia con ampicilina, por lo que en pacientes con deterioro de la función renal se puede considerar la monoterapia con ampicilina. Cotrimoxazol (TMP 10-15 mg/kg/día y SMX 50-75 mg/kg/día), en los casos de alergia a la penicilina, es la mejor alternativa terapéutica.

*Enterococcus* spp. vancomicina resistente es cada vez más importante como causa de brotes de infecciones nosocomiales, especialmente en receptores de trasplante hepático y de progenitores hematopoyéticos en centros americanos. Las posibilidades terapéuticas, especialmente para *E. faecium*, son muy limitadas. Cloranfenicol se ha utilizado con malos resultados en 16 receptores de trasplante hepático. Más eficaz ha sido el tratamiento con quinupristin/dalfopristin, a dosis de 7.5 mg/kg/8 h iv. y durante 14 días, en un estudio abierto en 156 pacientes, incluidos receptores de trasplante, alcanzando la curación clínica y microbiológica en el 65.8% de los casos. Similares resultados se han referido con linezolid (600 mg/12 h iv. durante 20 días) en 15 pacientes con infecciones por enterococo vancomicina resistente, incluidos 5 receptores de trasplante hepático. La experiencia clínica con estos dos antimicrobianos es tan limitada, que hace necesario la monitorización estrecha de los niveles de ciclosporina y de tacrolimus para evitar toxicidad.

Síndrome clínico	Tratamiento empírico <sup>1</sup> (dosis y vía administración)
<b>Neumonía nosocomial</b>	Cefepime (2 g/8 h) o piperacilina-tazobactam (4/0.5 g/8 h) iv o imipenem (500 mg/6 h) <sup>2</sup> o meropenem (1g/8 h) <sup>2</sup> iv. Más levofloxacino (500 mg/12 h) <sup>3</sup> iv. Más vancomicina (1 g/12 h) <sup>4</sup> iv.
<b>Neumonía comunitaria</b>	- No grave: Moxifloxacino (400 mg/24 h) vo. o levofloxacino (500 mg/24h) vo. o amoxicilina-clavulánico (1/0.2 g/8 h) iv. o (875/125 mg/8h) vo. - Grave: Ceftriaxona (1-2 g/24 h)iv. o, cefotaxima (2 g/6 h) iv. + levofloxacino (500 mg/12h) iv.
<b>Pielonefritis aguda</b> - Comunitaria - Nosocomial	Ceftriaxona (1 g/24 h) iv o im Cefepime (1 g/12 h) iv o ceftazidima (1 g/8 h) iv o piperacilina-tazobactam (4/0.5 g/8 h) iv
<b>Infección intraabdominal</b> - Comunitaria - Nosocomial	Amoxicilina-clavulánico (1-2/0.2 g/8 h) iv. o piperacilina-tazobactam (4/0.5 g/8 h) iv. Piperacilina-tazobactam (4/0.5 g/8 h) iv. o, ceftriaxona (2 g/24 h) iv. o cefotaxima (2 g/6 h) iv. + metronidazol (500 mg/6 h) iv o, Imipenem (500 mg/6 h) <sup>2</sup> o meropenem(1g/8 h) <sup>2</sup>
<b>Meningitis aguda</b> (según gram) - Neumocócica - Meningocócica - Por <i>L. monocytogenes</i> - No diagnóstico	Cefotaxima (300 mg/kg/día cada 4 h) <sup>5</sup> x 10 días Ceftriaxona (50 mg/kg/día cada 24 h) x 4 días Ampicilina (200 mg/kg/día cada 4 h) iv + gentamicina (5 mg/kg/24 h) x 21 días <sup>6</sup> Cefotaxima (300 mg/kg/día cada 4 h) + ampicilina (200 mg/kg/día cada 4 h) iv
Infección asociada a catéter	Vancomicina (1 g/12 h) iv <sup>1</sup> más la retirada del catéter

**Tabla 5.** Tratamiento empírico\* de las principales infecciones bacterianas en los pacientes trasplantados.

\* Este tratamiento empírico está limitado exclusivamente a la etiología bacteriana, por lo que en aquellos casos de neumonía en los que se sospeche otra etiología (virus, hongos, parásitos), se deberá considerar la necesidad de añadir tratamiento específico para estos microorganismos, como se recoge en otros capítulos.

- En los casos de shock séptico añadir aminoglucósidos al tratamiento empírico: gentamicina o tobramicina (5 mg/kg/24 h) o amikacina (15 mg/kg/24 h) iv.
- Si la incidencia en el centro de *A. baumannii* o de enterobacterias con BLEA es elevada. Evitar imipenem y elegir en su lugar meropenem si hay antecedentes de neurotoxicidad por ciclosporina o tacrolimus
- Si hay casos previos de neumonía nosocomial por *Legionella* en el centro
- Si la incidencia de *S.aureus* meticilin-resistente es elevada en el centro
- Considerar tratamiento coadyuvante
  - De la hipertensión intracraneal: manitol 1 g/kg + dexametasona 8 mg dosis inicial seguida de dexametasona 4 mg/6 h durante 48 h.
  - De las convulsiones: fenitoína 18 mg/kg dosis inicial seguido de 2 mg/kg/8h, durante todo el tiempo de tratamiento antimicrobiano, ajustando la dosis según los niveles plasmáticos alcanzados. Atención a la interacción entre fenitoína y los inmunosupresores que también deben ser monitorizados, el efecto esperable es aumento de los niveles de fenitoína y reducción de los de ciclosporina/tacrolimus.
- Si la meningitis es secundaria a endocarditis o se acompaña de abscesos cerebrales o de rombencefalitis la duración del tratamiento es más prolongada.

## Infecciones en el paciente trasplantado

### Infección vírica

*Mycobacterium tuberculosis*. La incidencia de tuberculosis en nuestro país entre los receptores de trasplante es unas 20 veces superior a la de la población general y la mortalidad relacionada es del 20%. La tuberculosis pulmonar es la principal forma de presentación, pero las formas extrapulmonares y diseminadas son comunes. No existen ensayos controlados que establezcan el tratamiento de elección en estos pacientes. Se conoce que con el tratamiento convencional (isoniacida + rifampicina + pirazinamida) la respuesta clínica y microbiológica es similar a la de la población no trasplantada, pero la toxicidad hepática es más elevada, sobre todo en el trasplante hepático y el riesgo de rechazo, como consecuencia de la interacción rifampicina-inmunosupresores, es mayor. En un estudio abierto realizado por GESITRA sobre el tratamiento de la tuberculosis en receptores de trasplante de órgano sólido con ciclosporina, los pacientes que recibieron rifampicina tuvieron más frecuencia de rechazo grave. Por ello la rifampicina se debe evitar en los receptores de trasplante.

Se recomienda como tratamiento de elección isoniacida (5 mg/kg/día máximo 300 mg/día) más pirazinamida (25 mg/kg/día máximo 2 g/día) más etambutol (25 mg/kg/día máximo 1500 mg/día) durante los 2 primeros meses, seguido de isoniacida más etambutol (15 mg/kg/día) durante 16 meses. En receptores de trasplante hepático, las nuevas quinolonas, con preferencia levofloxacino, por su mejor actividad *in vitro*, son una posible alternativa a la isoniacida.

*Mycobacterium no tuberculosis*. Causan lesiones nodulares cutáneas, osteoarticulares y pulmonares de evolución tórpida, pero también pueden ocasionar formas agudas y diseminadas con participación pulmonar importante. El tratamiento de elección de estas infecciones no ha sido establecido. La limpieza quirúrgica y la eliminación de los cuerpos extraños asociados a la infección, son la base fundamental y pueden ser tratamiento suficiente en las formas localizadas. El tratamiento antimicrobiano está indicado en las infecciones pulmonares y en las formas diseminadas. En las causadas por *M. avium* complex debe incluir al menos dos antimicrobianos activos: azitromicina (500 mg/día) más etambutol (15 mg/kg/día). En el caso de añadir un tercer antimicrobiano, se podría sustituir la rifampicina por levofloxacino (500 mg/día) pero la actividad *in vitro* es menor que frente a otras micobacterias y no existe experiencia clínica. La duración del tratamiento debe ser de al menos 1 año después de la negativización del cultivo de esputo. *M. kansasii* también ocasiona lesiones pulmonares, el tratamiento recomendado en la población general es con isoniacida más rifampicina más etambutol y la duración la misma que para *M. avium*. En los receptores de trasplante no hay datos para hacer una recomendación, aunque parece lógico sustituir la rifampicina por levofloxacino que es la quinolona con mejor actividad *in vitro*.

### Bibliografía recomendada

- Patel R, Paya CV. Infections in solid-organ transplant recipients. Clin Microbiol Rev 1997;10:86-124.
- Martínez-Marcos F, Cisneros JM, Gentil M, Algarra G, Pereira P, Aznar J, Pachón J. Prospective study of renal transplant infections in 50 consecutive patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994; 13:1023-1028.
- Bernabeu M, Cañas E, Herrero M, Ordóñez A, Martínez A, Pérez J, Cisneros JM. Complicaciones infecciosas del trasplante cardíaco. Estudio prospectivo de los seis primeros años de programa de trasplante. Rev Clin Esp 1999; 199:489-495.
- Winston DJ, Emmanouilides Ch, Busutil RW. Infection in liver transplant recipients. Clin Infect Dis 1995; 21:1077-1091.
- Lumbreras C, Fernández I, Velosa J, Munn S, Sterioff S, Paya C. Infectious complications following pancreatic transplantation: incidence, microbiological and clinical characteristics, and outcome. Clin Infect Dis 1995; 20:514-520.
- Kramer MR, Marshall SE, Starnes V, Gamberg P, Amitai Z, Therodore J. Infectious complications in heart-lung transplantation. Analysis of 200 episodes. Arch Intern Med 1993; 153:2010-2016.
- Cisneros JM, Muñoz P, Torre-Cisneros J, Gurgui M, Rodriguez-Hernandez M<sup>a</sup>J, Aguado JM, Echaniz A and the Spanish Transplantation Infection Study Group. Pneumonia after heart transplantation: a multiinstitutional study. Clin Infect Dis 1998; 27:324-331.
- Sable CA, Donowitz GR. Infections in bone marrow transplant recipients. Clin Infect Dis 1994; 18:273-284.
- Sands M, Brown RB. Interactions of cyclosporine with antimicrobial agents. Rev Infects Dis 1989; 11:691-697.
- Paterson DL, Singh N. Interactions between tacrolimus and antimicrobial agents. Clin Infect Dis 1997; 25:1430-1440.
- Aguado JM, Herrero JA, Gavaldá J, Torre-Cisneros J, Blanes M, Rufi G, Moreno A et al. Clinical presentation and outcome of tuberculosis in kidney, liver, and heart transplant recipients in Spain. Transplantation 1997; 63:1278-1286.

### 1. Introducción

Los virus son la causa más frecuente de infección en el paciente sometido a un trasplante de órgano sólido. Su importancia se basa en su capacidad para producir una significativa morbi/mortalidad, un notable incremento de la estancia hospitalaria y un aumento en los costes de atención del paciente trasplantado. En la compleja interacción existente entre el órgano trasplantado, el tratamiento inmunosupresor y la respuesta inmunológica frente a los virus, éstos últimos han demostrado favorecer la aparición de ciertas formas de rechazo y disfunción del injerto, la facilitación de otras infecciones y la aparición de neoplasias.

La quimioterapia antivírica ha conocido un importante desarrollo en los últimos 10 años, de tal manera que nuestras posibilidades actuales para tratar las infecciones producidas por virus en pacientes inmunodeprimidos son mucho mayores en estos momentos. Asimismo, es probable, que en los próximos años muchas infecciones víricas hasta ahora escasamente accesibles al tratamiento antivírico puedan ser tratadas satisfactoriamente.

### 2. Infecciones por herpesvirus

Los virus pertenecientes a la familia de los herpesvirus, son los que más frecuentemente infectan al paciente trasplantado. La importancia de los herpesvirus en esta población se justifica por su ubicuidad y por su capacidad de producir latencia, lo que permite al virus reactivarse y comenzar su ciclo replicativo en condiciones en las que, como en el trasplante, existe una disminución de la vigilancia inmune. El paciente trasplantado puede desarrollar una infección por un

virus de la familia herpesvirus, bien por reactivación de una infección latente adquirida antes del trasplante o por su adquisición a través del órgano trasplantado o de los productos hemáticos administrados durante el acto quirúrgico. Como regla general la infección adquirida por esta última vía es más grave.

#### Infección por citomegalovirus

La infección por citomegalovirus (CMV) es la más frecuente en el paciente trasplantado. De manera global el 60-90% de los receptores de trasplante de órgano sólido se infectan por CMV tras el trasplante. Más aún, en ausencia de profilaxis el 25-50% de los pacientes trasplantados experimentarán enfermedad clínicamente relevante por el virus.

Es conveniente aclarar que el simple aislamiento de CMV en una muestra clínica, incluida la sangre, no es en absoluto sinónimo de enfermedad por este virus y no debe ser tratado con antivíricos. Es un error bastante frecuente en pacientes trasplantados atribuir a CMV cuadros clínicos producidos por otras causas, simplemente por el aislamiento del virus en alguna muestra, hecho extremadamente frecuente y en muchos casos irrelevante. Es en este sentido de gran ayuda para el clínico utilizar para el diagnóstico de la enfermedad por CMV, y por tanto delimitar aquellos receptores que deben ser tratados, las definiciones internacionalmente aceptadas (ver anexo 1).

La enfermedad por CMV en el paciente sometido a un trasplante de órgano sólido aparece generalmente entre el 2º y el 3º mes tras la cirugía. Las manifestaciones clínicas son variadas, pudiendo producir desde un síndrome febril con o sin leucotrombocitopenia sin evidencia de afectación visceral, hasta una enfermedad diseminada. La retinitis es excepcional, al contrario de lo que

ocurre en los pacientes con SIDA, la neumonitis es menos frecuente que en los receptores de un trasplante de médula ósea y con frecuencia existe afectación del injerto.

Tal como se ha indicado previamente la adquisición de la infección por CMV a través del órgano trasplantado (receptor seronegativo frente a CMV que recibe un órgano procedente de un donante seropositivo) o de los productos sanguíneos utilizados durante la cirugía, coloca al receptor en grave riesgo de desarrollar una enfermedad por CMV. La utilización de sueros antilinfocíticos supone, también, un incremento del riesgo de padecer una infección grave por este virus.

Ganciclovir es el tratamiento de elección de la enfermedad por CMV en el paciente trasplantado. Su eficacia por vía intravenosa, sin necesidad de modificar el tratamiento inmunosupresor, no ha sido establecida en estudios aleatorizados ni controlados con placebo, pero sí en numerosos estudios terapéuticos abiertos.

Los efectos secundarios de ganciclovir intravenoso en el paciente trasplantado son menos frecuentes que en el paciente con SIDA e incluyen: mielotoxicidad (sobre todo leucopenia), eosinofilia, náuseas y vómitos, diarrea, convulsiones, síndrome confusional, rash cutáneo y raramente alteración de la bioquímica hepática. La función renal y hematológica debe ser vigilada mientras los pacientes reciben ganciclovir. Generalmente, la toxicidad medular puede controlarse reduciendo la dosis de ganciclovir, pero en algunos casos es necesario suspender la medicación. Algunos autores recomiendan la utilización de factor estimulante de colonias (G-CSF) para mantener el tratamiento con ganciclovir en presencia de neutropenia grave. Tanto la toxicidad renal como la neurológica se incrementan por su utilización simultánea con ciclosporina. La influencia de la utilización de ganciclovir sobre los niveles de ciclosporina o tacrolimus es controvertida, pero algunos autores sugieren que pueden aumentarlos discretamente.

La eficacia del tratamiento con ganciclovir en el paciente trasplantado está generalmente por encima del 80%. Sin embargo, el 15-20% de los pacientes tratados experimentan una recidiva de la infección en los 30 días siguientes a la finalización del tratamiento. Este fenómeno es especialmente frecuente en los receptores seronegativos que reciben un órgano seropositivo, y en aquellos pacientes que mantienen una antigenemia positiva tras 14 días de tratamiento, y suele responder favorablemente a un nuevo tratamiento con ganciclovir.

La actitud a tomar con el pequeño porcentaje de receptores que no evolucionan adecuadamente con ganciclovir es controvertida. La posibilidad de resistencia a ganciclovir no es desdeñable, sobre todo si el enfermo ha recibido este fármaco profilácticamente. En los casos en los que la resistencia es poco probable, algunos autores recomiendan monitorizar los niveles de ganciclovir

Con los datos disponibles actualmente, no debe utilizarse ganciclovir oral en el tratamiento de la enfermedad por CMV en el paciente trasplantado.

Existe escasa experiencia sobre la utilización de foscarnet en el tratamiento de la infección grave por CMV en pacientes trasplantados. En ausencia de nuevos datos la utilización de foscarnet debe reservarse para aquellos enfermos con intolerancia o que no responden al tratamiento con ganciclovir. Conviene recordar que la resistencia a foscarnet es excepcional entre las cepas de CMV resistentes a ganciclovir. El gran inconveniente de foscarnet para su utilización en pacientes trasplantados es la nefrotoxicidad que se incrementa de manera notable con el uso simultáneo de ciclosporina o tacrolimus.

### Infección por el virus Herpes simple

La reactivación del virus herpes simple (VHS) en el paciente trasplantado condiciona la aparición de lesiones de la mucosa oral o genital en, aproximadamente, 1/3 de los pacientes en ausencia de profilaxis. La infección suele aparecer durante las primeras 3-4 semanas tras el trasplante, y suele ser leve. Sin embargo, algunos pacientes pueden presentar lesiones ulcerativas graves y complicarse con sobreinfección bacteriana y con afectación esofágica.

Excepcionalmente, la reactivación o la infección primaria por VHS puede causar neumonitis, hepatitis, traqueobronquitis o infección diseminada; cuadros muy graves y con elevada mortalidad.

El tratamiento con aciclovir es eficaz en el tratamiento de la infección por VHS en el paciente trasplantado. Aciclovir es un fármaco generalmente bien tolerado, aunque potencialmente puede producir inflamación en el lugar de infusión, toxicidad renal por precipitación y cristalización, confusión, delirio, convulsiones, náuseas y rash cutáneo. La dosis de aciclovir ha de ajustarse siempre a la función renal y se debe instruir al paciente para que mantenga una ingesta hídrica abundante. Las infecciones mucosas leves producidas por VHS deben tratarse con aciclovir oral, reservándose la formulación intravenosa para las formas graves y para la afectación visceral.

Famciclovir y valaciclovir han demostrado su eficacia para el tratamiento de las infecciones por VHS, aunque no específicamente en pacientes trasplantados. En todo caso, no hay ninguna razón para dudar de su efectividad en esta población y constituyen una alternativa razonable al aciclovir oral en el tratamiento de la infección muco-cutánea leve producida por VHS.

Ganciclovir y foscarnet son también eficaces en el tratamiento de la infección por VHS pero son claramente más tóxicos que aciclovir. En el caso de foscarnet su utilización debe reservarse para el tratamiento de cepas de VHS resistentes a aciclovir.

### Infección por el virus varicela-zoster

Como es bien conocido la infección por el virus varicela-zoster (VVZ) causa dos entidades clínicas distintas en la primoinfección (varicela) y en la reactivación (herpes zoster). La mayor parte de los pacientes trasplantados adultos son seropositivos para VVZ, por lo que no están en riesgo de desarrollar varicela. La incidencia de zoster en los receptores de un trasplante de órgano sólido oscila entre el 5-13%, y suele acontecer a partir del sexto mes post-trasplante. La primoinfección puede ocurrir en cualquier momento tras el trasplante, no existiendo evidencia de que la infección por VVZ se transmita a través del órgano trasplantado.

El zoster en la población trasplantada no se diferencia del que se observa en otro tipo de pacientes, aunque con mayor frecuencia existe afectación de más de un dermatoma. La varicela, raramente, puede cursar como una grave infección diseminada con neumonía hemorrágica, encefalitis, pancreatitis, hepatitis y coagulación intravascular diseminada.

Aciclovir es el tratamiento de elección de la infección por VVZ en el paciente trasplantado. En general la administración de aciclovir debe ser por vía intravenosa, aunque la administración oral es eficaz en el tratamiento del zoster localizado en un solo dermatoma. En este último caso famciclovir y valaciclovir pueden ser alternativas válidas. Como en el caso del VHS, foscarnet debe reservarse para el tratamiento de cepas de VVZ resistentes a aciclovir. Ganciclovir no tiene actividad clínicamente significativa frente al VVZ.

### Infección por el virus Herpes humano tipo 6

La importancia real de la infección por el herpesvirus humano tipo 6 (VHH-6) en los pacientes trasplantados no se conoce todavía con exactitud. En todo caso, este virus se ha asociado en esta población a cuadros febriles en las primeras semanas post-trasplante, a casos de meningoencefalitis, neumonitis, hepatitis y aplasia medular.

Aunque la experiencia en el tratamiento de la infección por VHH-6 en pacientes trasplantados es escasa, los estudios de sensibilidad "in vitro" han mostrado que su sensibilidad a los antiviricos es similar a la del CMV. Ganciclovir, por tanto, es el tratamiento de elección de las infecciones por este virus en esta población.

El tratamiento antivirico de las infecciones por CMV, VHS, VVZ, VHH-6 en el paciente trasplantado se resumen en la tabla 1.

### Infección por el Virus de Epstein-Barr:

La infección por el virus de Epstein-Barr (VEB) en el paciente trasplantado puede producir un cuadro de mononucleosis infecciosa similar al del paciente

inmunocompetente, pero también puede asociarse con el desarrollo de enfermedad linfoproliferativa post-trasplante (ELPT). El espectro de esta última entidad es bastante amplio e incluye, tanto la proliferación policlonal sin criterios diagnósticos de linfoma, como la proliferación monoclonal linfomatosa.

La incidencia de ELPT en los pacientes trasplantados oscila entre el 1-14%, siendo mayor en población pediátrica y en el trasplante intestinal, de pulmón y de páncreas-riñón. El proceso es muchas veces multifocal, con frecuente afectación visceral y un predominio llamativo de compromiso del órgano trasplantado.

La seronegatividad del receptor frente al VEB antes del trasplante, la utilización de OKT3 para el tratamiento del rechazo, la terapéutica con tacrolimus y el desarrollo de infección sintomática por CMV son factores de riesgo para el desarrollo de ELPT asociada al VEB.

El tratamiento de las diferentes entidades clínicas producidas por el VEB en el paciente trasplantado se exponen en la tabla 2.

### Infección por el virus Herpes tipo 8 (herpes asociado al Sarcoma de Kaposi)

En los últimos años, múltiples estudios han demostrado la fuerte asociación existente entre la infección por el virus herpes tipo 8 y el sarcoma de Kaposi. Esta neoplasia es relativamente común entre los pacientes trasplantados, presentándose en muchas ocasiones, no sólo con lesiones cutáneo-mucosas, sino con afectación visceral. La utilización de fármacos antiviricos en el tratamiento del sarcoma de Kaposi es de momento anecdótica. Sin embargo, la administración de foscarnet pudiera tener alguna eficacia en el tratamiento de esta neoplasia. En todo caso en los pacientes trasplantados no existe ninguna experiencia comunicada sobre la utilización de este fármaco antivirico en esta indicación.

## 3. Virus respiratorios

La infección por virus respiratorios en el paciente trasplantado es común, tal como ocurre en el resto de la población. Pueden aparecer en cualquier momento tras el trasplante, aunque inciden con más frecuencia cuando el paciente trasplantado se incorpora a la vida normal (a partir del 4º-6º mes posttrasplante).

La infección por adenovirus es especialmente frecuente en la población pediátrica. En general, produce un cuadro de fiebre con faringitis, coriza y conjuntivitis, pero ocasionalmente puede producir cistitis hemorrágica, neumonía y hepatitis grave. No existe, por el momento, ningún tratamiento antivirico eficaz en las infecciones por adenovirus.

No se conoce con exactitud la importancia de la infección por el virus influenza en los pacientes trasplantados, aunque existen múltiples comunicaciones de casos donde este virus ha producido neumonía grave. Amantadina y rimantadina, administrados de forma precoz han demostrado su utilidad en el tratamiento de las infecciones por influenza. Los inhibidores de la neuraminidasa (zanamivir, oseltamivir) han demostrado una eficacia moderada en el tratamiento de la gripe en pacientes adultos e inmunocompetentes, pero no existe experiencia sobre su utilización en pacientes trasplantados.

La infección por parainfluenza y virus respiratorio sincitial (VRS) es especialmente importante en trasplantados en edad pediátrica, donde pueden ser causa de infecciones pulmonares graves. La ribavirina administrada en aerosol es utilizada, en ocasiones para el tratamiento de la infección grave por VRS. Su eficacia en la población trasplantada se desconoce. Los efectos secundarios más importantes de la ribavirina son anemia hemolítica, rash cutáneo e irritación conjuntival. Por su potencial efecto teratógeno, se debe evitar el contacto directo de pacientes tratados con ribavirina con mujeres embarazadas.

#### 4. Otros virus

Los receptores de un trasplante de órgano sólido tienen un elevado riesgo de desarrollar infección anogenital por papilomavirus. Asimismo tienen una incidencia mayor que la población inmunocompetente de tumores de cérvix asociados a dichos virus. El tratamiento de las infecciones por papilomavirus consiste en la aplicación local de podofilox. El uso de interferon  $\alpha$ -2 intralesional ha demostrado ser también eficaz en esa indicación. De manera anecdótica cidofovir, tanto en aplicación local como administrado por vía intravenosa, ha sido ensayado en esta infección vírica.

Casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva causada por el virus JC se han descrito en receptores de un trasplante renal. Asimismo el virus BK se ha asociado con el desarrollo de cistitis hemorrágica y estenosis ureteral en pacientes trasplantados. Cidofovir ha mostrado ser moderadamente eficaz en el tratamiento de la infección por el virus JC en algunos pacientes con SIDA. No existe ninguna experiencia sobre su utilización en pacientes trasplantados donde, además, el fármaco podría tener un perfil de toxicidad muy desfavorable.

La infección por parvovirus B19 es rara en el paciente trasplantado. Sin embargo, existen descripciones de casos aislados de neumonía, aplasia medular y hepatitis grave en receptores de trasplante hepático y cardíaco. El tratamiento con dosis elevadas de inmunoglobulina ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de

la anemia grave en pacientes infectados por el VIH. Se desconoce su eficacia en el tratamiento de la infección por parvovirus B19 en otros órganos y específicamente en la población trasplantada.

En la Tabla 3 se resume el tratamiento en el paciente trasplantado de las infecciones víricas distintas de las producidas por virus del grupo Herpes.

#### 5. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

La infección por el VIH es considerada, por lo general, como una contraindicación para recibir un trasplante de órgano. En los casos en los que la infección por VIH no era conocida, o incluso de manera inadvertida se ha transmitido con el órgano, la evolución de la función del injerto ha sido similar a la de otros pacientes. Sin embargo, la utilización de inmunosupresores para impedir el rechazo parece acelerar la progresión de la infección VIH en estos enfermos.

La escasa experiencia existente sobre el binomio VIH-trasplante es, en general, anterior a la terapia antirretroviral altamente eficaz. A la vista de la buena evolución de muchos pacientes infectados por el VIH tratados con estos nuevos tratamientos, algunos grupos comienzan a plantearse la posibilidad de ofrecer el trasplante de órganos a determinados pacientes con infección por el VIH.

#### Bibliografía

- Patel R, Paya CV. Infections in solid-organ transplant recipients. Clin Microbiol Rev 1997; 10:86-124.
- Snyderman DR. Infection in solid organ transplantation. Transpl Infect Dis 1999; 1:21-28.
- Moreno MA. Infecciones virales en el receptor de un trasplante de órgano sólido. Enferm Infecc Microbiol Clin 1997; 15 (supl 2): 22-34.
- Singh N, Carrigan DR. Human herpesvirus-6 in transplantation: an emerging pathogen. Ann Intern Med 1996; 124:1065-1071.
- Dunn DL, Mayoral JL, Gillingham KJ, Loeffler CM, Brayman MA, Kramer KL, et al. Treatment of invasive cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. Transplantation 1991; 51:98-106.
- Sia IG, Singh N. New strategies for prevention and therapy of cytomegalovirus infection and disease in solid organ transplant recipients. Clin Microbiol Rev 2000; 13:83-121.
- Keating M. Antiviral agents for non-HIV viral infections. Mayo Clin Proc 1999; 74:1266-1283.
- Englund JA, Whimbey E, Atmar RL. Diagnosis of respiratory viruses in cancer and transplant patients. Curr Clin Top Infect Dis 1999; 19:30-59.

#### Anexo I

Definiciones de la enfermedad por CMV (Conferencia de Consenso Internacional, Estocolmo 1996).

##### Síndrome viral:

Presencia de fiebre > de 38,2° C durante más de 3 días consecutivos con o sin leucotrombocitopenia junto con un hemocultivo o una antigenemia francamente positiva y en ausencia de otras causas que justifiquen la fiebre.

##### Neumonía:

Síntomas clínicos de infección pulmonar más infiltrado radiológico o bien hipoxemia junto con la detección de CMV en el LBA o en una biopsia pulmonar.

##### Enfermedad gastrointestinal:

Síntomas gastrointestinales (diarrea sanguinolenta, hemorragia digestiva, dolor etc..) más la demostración histológica de la presencia de CMV en biopsias de lesiones del tracto gastrointestinal.

##### Hepatitis:

Anormalidades de la bioquímica hepática compatibles con hepatitis más la presencia de signos histológicos inequívocos de infección por CMV, o bien la presencia de signos histológicos compatibles más la demostración simultánea del virus en el hígado mediante cultivo o inmunohistoquímica.

##### Infección diseminada:

Afectación de 2 o más órganos.

Virus	Tratamiento de elección	Tratamiento/s alternativos	Tratamientos en investigación
<b>Virus del herpes simple</b> • mucocutáneo leve • mucocutáneo grave y visceral • meningoencefalitis	Aciclovir oral (200 mgr/5 veces diarias/7 días) Aciclovir intravenoso (5 mg/kg/8h/10-14 días) Aciclovir intravenoso (10 mg/kg/8 horas/21 días)	Famciclovir (250 mg/8h/7 días), Valaciclovir (1 g/12 h/7 días) Foscarnet (40 mg/kg/8h)*	
<b>Virus varicela-zoster</b> • localizado en un dermatoma • Varicela o zóster diseminado**	Aciclovir oral (800 mgr/5 veces diarias/7 días) Aciclovir intravenoso (10 mg/kg/8h/10-14 días)	Famciclovir (500 mg/8h/10 días), Valaciclovir (1g/8h/7 días)	
<b>Citomegalovirus</b> • sin afectación visceral • con afectación visceral • neumonitis	Ganciclovir intravenoso (5 mg/kg/12h/14 días) Ganciclovir intravenoso (5 mg/kg/12h/14-21 días) ± Inmunoglobulina específica o polivalente***	Foscarnet* (60 mg/kg/8h/14-21 días)	
<b>Virus herpes humano tipo 6</b>	Ganciclovir (5 mg/kg/12 horas/14 días)	Foscarnet (60 mg/kg/8 h/14 días)	
<b>Virus herpes tipo 8</b>			Foscarnet (60 mg/kg/8h) Cidofovir (5 mg/kg/semanal)

Tabla 1. Tratamiento de la infección por herpesvirus (excluido el virus de Epstein-Barr) en pacientes trasplantados.

\*En el caso de sospecha o evidencia de cepas resistentes a aciclovir o ganciclovir, foscarnet es el tratamiento de elección

\*\* También en zoster oftálmico y en zoster monometamérico con afectación grave del estado general

\*\*\* La utilización conjunta de ganciclovir e inmunoglobulina ha demostrado ser eficaz en el trasplante de médula ósea. La mayor parte de los grupos de trasplante de órgano sólido extrapolan los resultados.

## Infecciones en el paciente trasplantado

### Infección fúngica

Enfermedad	Tratamiento
Mononucleosis infecciosa no complicada	Aciclovir (10 mg/kg/8 horas/21 días)
Hiperplasia monoclonal polimorfa benigna de células B	Aciclovir + Disminución de la inmunosupresión
Linfoma polimorfo policlonal de células B	Aciclovir + Disminución de la inmunosupresión + gamma globulina o anticuerpos monoclonales anti-células B
Linfoma monoclonal polimorfo de células B	Disminución de la inmunosupresión + Quimioterapia y/o radiación y/o cirugía.

**Tabla 2.** Tratamiento de las diferentes entidades asociadas a la infección por el virus de Epstein-Barr en los pacientes trasplantados.

Virus	Tratamiento de elección	Tratamiento alternativo	Tratamientos en investigación
Adenovirus	No existe		Ganciclovir es activo "in vitro"
Influenza	Amantadina 100-200 mg/día* Rimantadina 200-300 mg/día*		Zanamivir (2 x 5 mgi nhalado/12 h/5 días)* Oseltamivir (75 mg/12 horas/5 días)*
Neumonía por influenza			Ribavirina intravenosa (20-35 mg/kg/día/7 días)
Parainfluenza	No existe		Ribavirina es activo "in vitro"
Virus respiratorio sincitial	Ribavirina (1.1 g en aerosol)**		
Papilomavirus	Podofilox o tintura de podofilino en forma de aplicación local	Interferon $\alpha$ en aplicación local Imiquimod en aplicación local	
Virus JC	No existe		Cidofovir
Parvovirus B-19	Inmunoglobulina intravenosa (0.4 g/Kg/día/5 días)		

**Tabla 3.-** Tratamiento de las infecciones víricas distintas de las producidas por herpesvirus en pacientes trasplantados.

\* Sólo si se administra en las primeras 48 horas del inicio de los síntomas y frente al virus influenza A

\*\* La eficacia de la ribavirina en aerosol es discutida por muchos autores. En este caso se refleja la opinión personal de los autores.

### 1. Introducción

Las infecciones fúngicas son la tercera causa de infección en el trasplantado de órgano sólido, después de las infecciones bacterianas y víricas. La mortalidad de las formas invasoras en estos pacientes es superior al 50% debido a la dificultad del diagnóstico precoz, la moderada efectividad del tratamiento para las infecciones causadas fundamentalmente por *Aspergillus* spp., las dificultades en el uso de ciertos antifúngicos por su toxicidad o interacción con los fármacos inmunosupresores y la poca experiencia en las estrategias de prevención. La incidencia de la infección fúngica invasora varía según el tipo de órgano trasplantado (Tabla 1). Los receptores de un trasplante hepático o pulmonar son los pacientes que tienen una mayor incidencia de este tipo de infección. Estas grandes diferencias entre los receptores de los diferentes tipos de órgano, están relacionadas con diferencias en la técnica quirúrgica y con la tendencia a administrar más tratamiento inmunosupresor a los receptores de órganos diferentes al riñón.

Los hongos más frecuentes en los receptores de un trasplante de órgano sólido son *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Cryptococcus neoformans*, los zigomicetales y *Pneumocystis carinii*. *Candida* spp. y *Aspergillus* spp. son los agentes causales de más del 80% de los episodios. *Candida* spp es la etiología más frecuente para la mayoría excepto para los receptores de un trasplante de pulmón y corazón en los que la infección fúngica está causada predominantemente por *Aspergillus* spp.

Los factores de riesgo para infección fúngica invasora han sido estudiados en el trasplante hepático y a partir de estos estudios podemos sacar conclusiones en otros tipos de trasplante (Tabla 2). Los más importantes son el tratamiento con corticoides y antibióticos pretrasplante, la colonización con hongos y la situación clínica antes del trasplante, la cirugía complicada en la implantación del injerto y diferentes variables posttrasplante, como la necesidad de reintervención, la utilización excesiva de antibióticos, la enfermedad por CMV, el exceso de inmunosupresión, el rechazo crónico y el retrasplante.

	Hígado	Páncreas	Riñón	Corazón	Pulmón
<b>Incidencia (%)</b>	15-35	18-38	<5	14-32	35-81
<b>Etiología</b>					
<i>Candida</i> spp.	7-26	32	2	1-5	10-26
<i>Aspergillus</i> spp.	2-4	3	1-2	3-6	5-35

**Tabla 1.** Incidencia y etiología de la infección fúngica en el receptor de un trasplante de órgano sólido.

Los resultados se dan en porcentaje que refleja el número de pacientes respecto al total de la población trasplantada. La incidencia de otras especies de hongos es inferior al 1% en todos los grupos

Pretrasplante	Intraoperatorios	Postrasplante
Utilización de corticoides o antimicrobianos	Intervención quirúrgica prolongada (> 11 h)	Reintervención por complicaciones postquirúrgicas
Elevación de la concentración de creatinina o bilirrubina en sangre	Necesidad de coledocoyunostomía para anastomosis biliar	Utilización importante de antibióticos
Insuficiencia renal aguda que precise hemodiálisis	Necesidad de más de 40 U de derivados hemáticos	Estancia en UCI superior a cinco días
Hepatitis fulminante		Insuficiencia renal y hemodiálisis
Anemia		Inmunosupresión elevada
Colonización por hongos o levaduras		Infección por CMV

**Tabla 2.** Factores de riesgo de infección fúngica invasora en el trasplantado de órgano sólido

*Candida albicans* es la especie de *Candida* más frecuentemente aislada. La mayoría de infecciones producidas por esta levadura, aparecen en los primeros dos meses después del trasplante y puede producir infección invasora o no invasora, como la mucositis. Las infecciones invasoras por *Candida* spp. pueden presentarse en forma de sepsis por catéter, absceso intraabdominal (más frecuente en pacientes con cirugía abdominal, como los trasplantados hepáticos o de páncreas), infección urinaria (más frecuente en trasplantados renales) y mediastinitis (especialmente en receptores de un injerto torácico).

*Aspergillus* spp. puede causar cinco tipos diferentes de enfermedad. Aspergilosis cutánea primaria que es una forma de enfermedad localizada pero con la posibilidad de diseminación. Aspergilosis pulmonar en forma de invasora aguda o en su forma crónica necrotizante. La enfermedad de vía aérea que puede presentarse como traqueobronquitis con o sin invasión en forma de úlceras o nódulos, también llamada traqueobronquitis invasora o aspergilosis bronquial invasora. Este último tipo de enfermedad aparece casi exclusivamente en el paciente trasplantado de pulmón. En estos pacientes, a diferencia de los neutropénicos, la sinusitis es muy rara. Finalmente, desde los pulmones, *Aspergillus* spp., mediante angioinvasión puede diseminarse a casi cualquier órgano del cuerpo, especialmente al cerebro, hígado, bazo y tracto gastrointestinal produciendo una enfermedad diseminada. La mayoría de infecciones causadas por *Aspergillus* spp. acontecen entre el segundo y sexto mes después del trasplante. Un hallazgo prácticamente común a todos los receptores de un trasplante de órgano sólido con infección invasora por *Aspergillus* spp., es su mortalidad superior al 80% a pesar de la utilización de anfotericina B.

Las infecciones causadas por *C. neoformans* pueden aparecer en cualquier momento después del trasplante. Su incidencia es muy baja cifrándose entre el 1% y el 2,5%. La forma más frecuente de presentación

es la meningitis subaguda, aunque ocasionalmente aparece de forma fulminante. Otras formas de presentación son las formas pulmonares, como la neumonía y la pleuritis, y la infección cutánea. La mortalidad de la forma meníngea supera el 50%.

Los zygomycetales (*Rhizopus* spp., *Mucor* spp., *Absidia* spp.) son la causa entre el 1 y el 9% de infección invasora, después del segundo mes posttrasplante. Este grupo de hongos están asociados con enfermedad rinocerebral, pulmonar, gastrointestinal, cutánea y diseminada. La mortalidad es superior al 56%.

La incidencia de infección por *P. carinii* en trasplantados de corazón, riñón e hígado sin profilaxis puede llegar a ser del 10% durante los primeros seis meses posttrasplante e incluso superior en el trasplantado de pulmón. La profilaxis, con cotrimoxazol o pentamidina inhalada, ha hecho prácticamente desaparecer esta entidad en estos pacientes.

El trasplante renal es el tipo de trasplante de órgano sólido con una menor incidencia de infección fúngica. La afectación de la vía urinaria es la localización más habitual y *Candida* spp. es el agente etiológico más frecuente. Clínicamente se presenta en forma de candiduria o fungemia asociada a la infección de orina.

Los receptores de un trasplante hepático o pancreático tienen una mayor incidencia de infecciones intraabdominales como absceso y peritonitis que posteriormente pueden diseminarse. Esta alta incidencia de infección intraabdominal se correlaciona con la etiología, de manera que más del 75% de los procesos están producidos por *Candida* spp. La mayoría de estos episodios de infección aparecen en los primeros dos meses posttrasplante y presentan una elevada mortalidad (global del 50-77% y del 100% en las infecciones aspergílicas). La infección intraabdominal por *Candida* spp. en el paciente trasplantado de páncreas precisa para su curación de la retirada del injerto en la mayoría de las ocasiones.

Como hemos comentado previamente, en el trasplante de pulmón o de corazón-pulmón la infección

está producida fundamentalmente por *Aspergillus* spp., en forma de traqueobronquitis, formas pulmonares invasoras o enfermedad diseminada. En los receptores de un trasplante unipulmonar, la enfermedad del pulmón nativo o residual, representa una de las formas clínicas más graves de la aspergilosis invasora que casi invariablemente acaba en la muerte del paciente si no se realiza una neumectomía del pulmón enfermo. En el trasplantado cardíaco la forma más frecuente de enfermedad es la pulmonar localizada en forma nodular, siendo excepcional la afectación traqueobronquial. La infección invasora por *Candida* spp. puede ser de extrema gravedad dada la posibilidad de producir mediastinitis secundaria a dehiscencia de la anastomosis o muerte súbita por rotura de la anastomosis aórtica secundaria a un aneurisma micótico.

## 2. Tratamiento

### Medicación antifúngica

Aunque la anfotericina B deoxicolato sigue siendo el fármaco de elección para el tratamiento de muchas infecciones invasoras por hongos, éste fármaco está asociado a una importante toxicidad relacionada con la infusión en forma de escalofríos, fiebre, náuseas, vómitos, cefalea y nefrotoxicidad. Además su eficacia es subóptima en el tratamiento de la mayoría de infecciones por hongos filamentosos. Para intentar solucionar este hecho se han desarrollado tres formulaciones lipídicas de anfotericina B (en nuestro país se comercializan dos: anfotericina B liposomal -Ambisome®- y complejo lipídico de anfotericina B -Abelcet®-) con un perfil de toxicidad menor, aunque sin llegar a demostrar mayor eficacia que la anfotericina B deoxicolato en estudios clínicos. Por contra, el coste de estas formulaciones lipídicas es mucho mayor y todavía no se ha establecido su dosis óptima. Finalmente, aún no sabemos si hay diferencias entre ellas en cuanto a eficacia y toxicidad y no hay un consenso definitivo en su utilización como tratamiento de primera línea. Las indicaciones aprobadas por la FDA para la utilización de las formas lipídicas de anfotericina B son tres: la aparición de insuficiencia renal (Cr > 2,5 mg/dl) durante el tratamiento, la toxicidad grave o persistente relacionada con la infusión refractaria a la premedicación y la progresión de la enfermedad después de la administración de 500 mg de anfotericina B deoxicolato.

En el caso del trasplante de órgano sólido la utilización de anfotericina B deoxicolato, sobre todo a las dosis necesarias para el tratamiento de la aspergilosis invasora (1-1,25 mg/kg) supone un riesgo elevado de nefrotoxicidad ya que todos los pacientes (o la mayoría de ellos) son tratados de forma concomitante con ciclosporina o tacrolimus. Un 36% de los receptores de un trasplante de órga-

no sólido con aspergilosis tratados con anfotericina B deoxicolato presentaron nefrotoxicidad y un 16% requirieron diálisis (Windgard et al. Clin Infect Dis 1999; 29:1402-1407). En estos pacientes es importante que no precisen diálisis después del trasplante, ya que esta variable se ha demostrado como un factor de riesgo independiente de morbilidad y mortalidad (Gayowski et al. Transplantation 1998; 65:499-504). Nuestra recomendación es iniciar el tratamiento con una forma lipídica de anfotericina B, aunque es posible utilizar anfotericina B deoxicolato siempre y cuando la función renal basal sea normal (un aclaramiento de creatinina menor de 50 ml·min contraindicaría su utilización) y se monitorice cada tres días y en caso de detectar nefrotoxicidad, por mínima que sea, cambiar a una forma lipídica. La premedicación de rutina para evitar la toxicidad relacionada con la infusión no está recomendada, dado que los datos generados hasta la actualidad no demuestran una disminución en su incidencia y se produce tolerancia con el tiempo. La recomendación sería utilizar difenhidramina o paracetamol en los pacientes que presenten esta complicación. En aquellos que persista este efecto puede ser de utilidad la utilización de meperidina, ibuprofén o dantroleno.

La utilización de la 5-flucitosina está limitada por su corto espectro de actividad, su importante toxicidad ("rash", náuseas, vómitos, diarrea, alteraciones hepáticas y medulotóxicidad) y la rápida aparición de resistencias, fundamentalmente a *Candida* spp., cuando se utiliza en solitario. Por ello, las indicaciones aceptadas para la utilización en combinación con anfotericina B son como tratamiento de la meningitis criptocócica y en determinadas infecciones graves por *Candida* spp., como la endocarditis y la meningitis. Es indispensable, medir las concentraciones en sangre y mantenerlas entre 40-60 mg/l para evitar la toxicidad hematológica.

Los azoles, y en concreto los nuevos triazoles, fluconazol e itraconazol son alternativas muy atractivas para el tratamiento de la infección fúngica invasora en estos pacientes. Su amplio espectro de acción, la facilidad de administración y su limitada toxicidad son hechos que los convierten en muy interesantes. Sus limitaciones son sus interacciones con otros fármacos y la posible aparición de resistencias. Estas interacciones están resumidas en la tabla 3.

Aunque la estandarización de los métodos "in vitro" de sensibilidad antifúngica y su correlación clínica todavía no está establecida, creemos razonable proponer la necesidad de la práctica de pruebas de sensibilidad antifúngica en las siguientes situaciones:

- En todos los episodios de enfermedad invasora por *Candida* spp. y, muy especialmente, si recibe tratamiento con fluconazol y presenta una enfermedad progresiva o una candidemia de brecha, si previamente se ha utilizado fluconazol como profilaxis o si el episodio está producido por una

especie con sensibilidad disminuida a fluconazol (*C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*).

- b. En los episodios de infección fúngica invasora producida por hongos filamentosos que no sean *A. fumigatus*.

#### Tratamiento de las infecciones por *Candida* spp.

Consideramos que el tratamiento de toda infección invasora por *Candida* spp. debe iniciarse con anfotericina B. Una vez conocida la especie de *Candida* spp., su sensibilidad a fluconazol si precisa y el paciente esté estable clínicamente, podrá cambiarse a tratamiento con fluconazol

#### Candidemia

Deben ser retirados los catéteres en caso de candidemia secundaria a infección de catéter. Así mismo, ha de solucionarse la complicación quirúrgica que haya

podido producir una peritonitis (dehiscencia biliar, absceso intraabdominal...) y retirarse (a ser posible) los catéteres que puedan estar colonizados, como catéter de diálisis peritoneal o sonda uretral. Es necesario descartar la existencia de endoftalmítis.

La duración del tratamiento debería ser de dos semanas después del último hemocultivo positivo en los casos de candidemia de catéter. En la candidemia secundaria a otro tipo de infección, la duración se discute más adelante (Tabla 4).

#### Peritonitis

La duración del tratamiento no está bien definida, aunque sería aconsejable que se prolongara 3-4 semanas. Es imprescindible la retirada de los catéteres de diálisis peritoneal y la solución del problema abdominal que haya podido ocasionar la peritonitis secundaria (perforación, dehiscencia anastomosis, etc..)

Efecto	Azol(es) afectados	Toxicidad
<b>Disminución Azol</b>		
<b>Disminución absorción</b>		
Antiácidos	keto, itra	
Antagonistas H2	keto, itra	
Sucralfato	keto, itra	
Omeprazol	keto, itra	
Didanosina	itra	
<b>Aumento metabolismo azol</b>		
Isoniazida	keto	
Rifampicina	keto, fluco, itra	
Fenitoína	keto, itra	
Carbamazepina	itra	
Fenobarbital	keto, itra	
<b>Aumento fármaco coadministrado</b>		
Ciclosporina	keto, fluco, itra	nefrotoxicidad
Tacrolimus	fluco	nefrotoxicidad
Fenitoína	keto, fluco, itra	toxicidad fenitoína
Sulfonilureas	keto, fluco, itra	hipoglucemia
Loratidina	keto, itra	arritmias
Clordacepóxido	keto	sedación
Triazolam, alprazolam, midazolam	keto, fluco, itra	sedación
Nortriptilina	fluco	sedación, arritmias
Felodipina	itra	edema
Nifedipina	itra	edema
Rifabutina	fluco	uveítis
Lovastatina	itra	rabdomiolisis
Zidovudina	fluco	toxicidad zidovudina
Indinavir	keto	toxicidad indinavir
Saquinavir	fluco	toxicidad saquinavir
Ritonavir	keto	toxicidad ritonavir
Digoxina	itra	toxicidad digoxina

Tabla 3. Interacciones de los azoles

keto: ketoconazol; fluco: fluconazol; itra: itraconazol. De Dismukes WE. Clin Infec Dis 2000; 30:653-656

#### Mediastinitis

Es imprescindible la práctica de un drenaje quirúrgico amplio y tratamiento inicial con anfotericina B seguido de fluconazol durante 6-12 meses si se evidencia la existencia de osteomielitis.

#### Infección urinaria

La candiduria debe ser tratada en todos los receptores de un órgano sólido incluso si están asintomáticos. Es recomendable la retirada de la sonda urinaria, incluyendo "stents" y catéteres de Foley. Si no es posi-

ble la retirada de los catéteres, puede ser beneficioso su recambio. A pesar de que el tratamiento sea satisfactorio, la recaída es frecuente con mayor riesgo si no podemos retirar los catéteres. La candiduria persistente obliga a la práctica de una ecografía o TC.

#### Tratamiento de la aspergilosis invasora

Para intentar disminuir la elevada mortalidad relacionada con la aspergilosis invasora, tenemos que apoyarnos en tres puntos: un diagnóstico lo más precoz posible, un tratamiento antifúngico a dosis plenas y la

<i>Candida</i> spp.	Tratamiento	Duración
<b>Candidiasis mucosa</b>		
Orofaringea	<b>Episodios iniciales</b> Clotrimazol 10 mg 5 x día Nistatina 4-6 ml / 6 h (100.000 U/ml) Fluconazol 100 mg/24 h O	7 - 14 d
	Refractaria fluconazol Itraconazol > 200 mg/24h Anfotericina B suspensión oral 1 ml / 6h Anfotericina B 0,3 mg/kg/24h IV	7 - 14 d
Esofágica	<b>Episodios iniciales</b> Fluconazol 100-200 mg/24h O	14-21 d
	Refractaria fluconazol Itraconazol > 200 mg/24h O Anfotericina B 0,3 mg/kg/24h IV Ab-L 1-3 mg/kg/24h IV	Itraconazol 14-21 d Anfotericina B 7 d
Vaginal	Tópico: Clotrimazol, Miconazol, Nistatina Fluconazol 150 mg 1 dosis Itraconazol 400 mg 1 dosis ó 200 mg/d 3 dosis	Tratamientos tópicos 7 d
<b>Candidiasis no-mucosa</b>		
Candidemia Peritonitis Mediastinitis	<b>Tratamiento inicial</b> Ab-L 3-5 mg/kg/24h ABCL 5 mg/kg/24h Anfotericina B 0,7 mg/kg/24h <b>Tratamiento mantenimiento</b> Fluconazol 6 mg/kg/24h O	Candidemia: 14 d después del último cultivo positivo y/o resolución de los signos y síntomas infección Peritonitis: 21-30 d Mediastinitis: 6-9 m si osteomielitis
Urinaria	Fluconazol 200 mg/24h	7 - 14 d
<i>C. neoformans</i>	Ab-L 5 mg/kg ó Anfotericina B 0,7 mg/kg/24h + Flucitosina 25 mg/kg/6h + Fluconazol 400 mg/24h O	2 semanas 8 - 10 semanas
<i>P. carinii</i>	TMP-SMX IV (TMP 15 mg/kg/24h dividido /8h) Prednisona* 40 mg/12h x 5 d + 40 mg/24h x 5 d + 20 mg/24h x 11 d	14-21 d

Ab-L: Anfotericina B liposomal, ABCL: Anfotericina B complejo lipídico; \* Si la pO2 < 70 mm Hg

Tabla 4. Tratamiento de las infecciones por *Candida* spp., *C. neoformans* y *P. carinii*

posibilidad de disminuir la inmunosupresión, o bien, intentar aumentar la respuesta inmunológica de defensa del huésped.

El diagnóstico precoz y el inicio inmediato del tratamiento, deberían reducir la mortalidad relacionada con esta infección. El problema reside en que, en la actualidad, no están a nuestra disposición técnicas que permitan esta aproximación. Aunque el hallazgo de *Aspergillus* spp. en cultivo es una indicación para el inicio del tratamiento, en algunos pacientes el primer cultivo positivo se obtiene en la necropsia y en los receptores de un trasplante de pulmón puede ser simplemente una colonización. La utilización de técnicas como la PCR o la detección de antígeno han demostrado su eficacia en el paciente neutropénico pero su valor en el receptor de un órgano sólido no está establecido.

En el caso de la aspergilosis, la TC torácico es un método diagnóstico muy válido, inclusive antes del inicio de los síntomas. Los hallazgos de la TC torácico incluyen, de forma inicial, el signo del halo (un área de baja atenuación alrededor de una lesión nodular debida al edema o sangrado que rodea un área isquémica) y, tardíamente, una zona de aire creciente alrededor de un nódulo pulmonar causado por la contracción de un tejido infárctico. Las alteraciones de la TC preceden, por lo general, a las alteraciones de la radiografía de tórax,

por lo que la TC torácico debería ser considerado en todo paciente con sospecha de infección. La TC en espiral o la de alta resolución pueden aumentar la sensibilidad de la TC clásica. La presencia de signos sugestivos de aspergilosis invasora nos obliga a realizar técnicas diagnósticas invasoras para intentar su diagnóstico y, probablemente, plantearnos el inicio del tratamiento en espera de resultados.

Cualquier fármaco utilizado para el tratamiento de la aspergilosis debe ser administrado en su dosis máxima, así 5 mg/kg/día de las formulaciones lipídicas, 1-1,25 mg/kg/día de anfotericina B deoxicolato y aproximadamente 10 mg/kg/día de itraconazol. La duración óptima del tratamiento es desconocida y depende de la extensión de la enfermedad, la respuesta al tratamiento y el estado inmunitario del paciente (Tabla 5). Una aproximación razonable sería continuar el tratamiento con el fin de tratar microfocos después de que los signos clínicos y radiológicos hayan desaparecido, los cultivos sean negativos y el estado inmunitario sea lo más correcto posible. La duración del tratamiento debería estar guiada por la respuesta clínica más que por una dosis total arbitraria. La respuesta final de estos pacientes al tratamiento antifúngico está relacionada con factores del huésped, como pueden ser la disminución de la inmunosupresión y la recuperación de la función del

injerto. Una secuencia lógica de tratamiento sería la utilización primero de terapia endovenosa con anfotericina B hasta la desaparición de los signos radiológicos o como mínimo hasta detener la progresión de la enfermedad y, posteriormente, continuar con itraconazol oral de 12 a 18 meses.

Las combinaciones de anfotericina B con 5-flucitosina o itraconazol o rifampicina han sido utilizadas para el tratamiento de la aspergilosis invasora en estos pacientes. En general, se observa sinergia "in vitro" y son eficaces en el modelo animal, aunque la ausencia de datos clínicos y su toxicidad desaconsejan su empleo.

La cirugía debe de indicarse en los casos de hemoptisis, cuando sea masiva o secundaria a una lesión que se localice cerca de los grandes vasos, en la enfermedad sinusal, en la progresión de una lesión pulmonar cavitada y única a pesar del tratamiento antifúngico apropiado y en la infiltración del pericardio, grandes vasos, hueso o del tejido subcutáneo torácico mientras se está recibiendo tratamiento. En el trasplante de pulmón hay algún caso descrito de curación de una aspergilosis invasora del pulmón nativo mediante la práctica de una neumectomía. Probablemente, la única posibilidad de curación de la aspergilosis cerebral es la resección quirúrgica amplia.

La reducción de la inmunosupresión mediante la retirada de los corticoides y la disminución del tacrolimus o la ciclosporina, es una importante medida adyuvante al tratamiento antifúngico. La inmunosupresión debería ser reducida, en especial los corticoides, con una monitorización muy estrecha de la función del injerto en aquellos pacientes en que éste es imprescindible para la supervivencia. En modelos animales de infección la combinación de GM-CSF con antifúngicos tiene un efecto aditivo frente a *Aspergillus* spp. Aunque hay algún caso reportado de su empleo en humanos, los datos clínicos son limitados y no se puede recomendar su uso generalizado.

### Tratamiento de las infecciones por otros hongos filamentosos

Para todas estas infecciones es imprescindible la recuperación del estado inmunitario del huésped, dado que como norma general podemos decir que el tratamiento con los antifúngicos habituales (anfotericina, azoles) es menos eficaz, bien porque la especie infectante es más resistente a la medicación, bien porque tienen un curso clínico más agresivo.

Las especies de *Fusarium* son, habitualmente, resistentes a itraconazol y sus infecciones deben ser tratadas con formulaciones lipídicas de anfotericina B a dosis de 5 mg/kg o superiores. Se han descrito algunos casos de infecciones por estos microorganismos completamente refractarias al tratamiento con anfotericina B en los que se podría plantear la utilización de nuevos antifúngicos en fase de desarrollo.

La zygomicosis pulmonar y rinocerebral es una de las infecciones fúngicas de curso más fulminante. Debemos realizar una aproximación terapéutica parecida a la de la aspergilosis pero añadiendo un tratamiento quirúrgico precoz, agresivo y repetido para evitar su rápida progresión local.

Las infecciones por *Scedosporium prolificans* conllevan una gran dificultad de tratamiento porque este hongo es, por lo general, resistente a todos los antifúngicos. Recientemente, se ha reportado sinergia entre itraconazol y terbinafina frente a este hongo.

### Tratamiento de las infecciones por *Cryptococcus neoformans*.

Las recomendaciones específicas para el tratamiento de la enfermedad extrameningea (pulmonar, extrapulmonar) criptocócica están resumidas en la tabla 4. Es obligatorio la práctica de punción lumbar para descartar meningitis concomitante. En el caso de meningitis debe monitorizarse la presión del LCR intentando que ésta se sitúe por debajo de 200 mm H<sub>2</sub>O. Debe practicarse una punción lumbar después de 2 semanas de tratamiento para comprobar si el líquido LCR es estéril. Los pacientes con un cultivo positivo a las 2 semanas, pueden necesitar una prolongación del tratamiento de inducción. Debería reducirse la dosis de prednisona a un mínimo de 10 mg al día. La mayoría de lesiones parenquimatosas responderán al tratamiento antifúngico, aunque aquellas con un tamaño superior a 3 cm pueden necesitar resección quirúrgica. No deben tomarse decisiones terapéuticas en base al título de antígeno criptocócico en sangre o LCR.

### Bibliografía

- Patel R, Paya CV. Infections in solid-organ transplant recipients. Clin Microbiol Rev 1997; 10: 86-124.
- Paterson DL, Singh N. Invasive aspergilosis in transplant recipients. Medicine 1999; 78: 123-138.
- Gayowski T, Marino IR, Singh N, Doyle H, Wagnner M, Fung JJ, Starzl TE. Orthotopic liver transplantation in high-risk patients: risk factors associated with mortality and infectious morbidity. Transplantation 1998; 65: 499-504.
- Dismukes WE. Introduction to antifungal drugs. Clin Infec Dis 2000; 30:653-656
- Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, Filler SG, Pappas PG, Dismukes WE, Edwards JE. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Clin Infec Dis 2000; 30:662-678.
- Stevens DA, Kan VL, Judson MA, Morrison V A, Dummer S, Denning DW, Bennett JE, Walsh TJ, Patterson TF, Pankey GA. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. Clin Infec Dis 2000; 30:696-709.

	Tratamiento	Duración
<b>Enfermedad invasora</b>		
	Tratamiento inicial Ab-L ó ABCL 5 mg/kg /24h ó Anfotericina B 1-1,25 mg/kg /24h Tratamiento mantenimiento Itraconazol 10 mg/kg /24h	Ver texto
<b>Enfermedad traqueobronquial</b>		
Colonización	Anfotericina B nebulizada 6 mg / 8 h Itraconazol 400 mg /24h	Mínimo 15-21 d o hasta que los cultivos sean negativos
Traqueobronquitis	a. Ab-L 2 mg/kg; ABCL 5 mg/kg ó Anfotericina B 0,7 mg/kg /24h b. Itraconazol 400-800 mg /24h a ó b + Anfo B nebulizada 6 mg /8h	Mínimo 21 d hasta desaparición síntomas y cultivos negativos
Traqueobronquitis ulcerativa	Tratamiento inicial <sup>1</sup> Ab-L 2-3 mg/kg; ABCL 5 mg/kg /24h ó Anfotericina B 0,7 mg/kg /24h + Anfotericina B nebulizada 6 mg /8h  Tratamiento mantenimiento Itraconazol 400 mg /24h + Anfotericina B nebulizada 6 mg /8h  Fallo terapéutico Ab-L ó ABCL 5 mg/kg /24h ó Anfotericina B 1-1,5 mg/kg /24h + formulación lipídica nebulizada 25 mg /24h <sup>2</sup>	Desaparición signos fibrobroncoscopia + cultivos negativos

**Tabla 5.** Tratamiento de las infecciones por *Aspergillus* spp.

Ab-L: Anfotericina B liposomal, ABCL: Anfotericina B complejo lipídico

<sup>1</sup> Es importante la limpieza de las secreciones y el material necrótico mediante broncoscopia

<sup>2</sup> Observación basada en la experiencia personal de los autores.

# Infecciones en el paciente trasplantado

## Prevención de la infección

### 1. Introducción y definiciones

La prevención de las complicaciones infecciosas es siempre preferible al tratamiento de las mismas, sobre todo cuando se trata de pacientes inmunocomprometidos. Esto se debe a la agresividad con que pueden comportarse las infecciones en este grupo de población y a las dificultades que entraña su diagnóstico y su tratamiento.

El término **profilaxis** se aplica a la administración de un antimicrobiano a toda la población de riesgo para prevenir una infección concreta. Para que un programa de profilaxis sea aceptable en términos económicos (relación coste-beneficio) ha de cumplir dos criterios: que la infección a prevenir tenga una frecuencia suficientemente alta (>5%) y que la toxicidad del fármaco elegido sea aceptable. En infecciones de gravedad significativa con profilaxis muy eficaces, como es el caso de *P. carinii*, se recomienda profilaxis universal aunque la incidencia sea pequeña.

Otra actitud también muy extendida en la actualidad es la denominada "preemptive therapy" o **tratamiento anticipado** que se refiere a la administración de antimicrobianos para prevenir el desarrollo de una infección grave en pacientes aún asintomáticos pero que se sabe que tienen un riesgo elevado de desarrollar la enfermedad. Dicho riesgo se establece basándose en un marcador de laboratorio ó en una característica clínica o epidemiológica. La administración de tratamiento en dicho momento se supone que es de la máxima eficacia para abortar el curso clínico de la infección y además permite minimizar el número de pacientes tratados innecesariamente.

La difusión del uso de antimicrobianos con fines profilácticos no está exenta de riesgos tanto para el paciente como para el ecosistema. Por tanto es preciso

intentar definir las medidas que son realmente eficaces y necesarias. En algunos casos existen datos científicos que apoyan nuestras recomendaciones, donde no haya información definitiva expresaremos la opinión de los autores (profilaxis frente a CMV o frente a *Aspergillus*).

En cualquier caso, las recomendaciones que vamos a presentar han de adaptarse a la situación peculiar de cada programa de trasplante y de cada centro hospitalario y han de ser revisadas periódicamente.

### 2. Profilaxis antes del trasplante

En los receptores de trasplante, la prevención debe comenzar antes de la cirugía mediante la adecuada selección del donante y la investigación y tratamiento, si es posible, de las infecciones presentes en el receptor.

#### Selección de donantes

Recomendamos la lectura del documento de consenso elaborado por el Grupo de Estudio de la Infección en el paciente Trasplantado (GESITRA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) sobre la selección del donante de órganos y tejidos (<http://www.seimc.org>).

#### Evaluación del receptor antes del trasplante

En la tabla 1 se muestran algunas consideraciones a las que deben ser sometidos los receptores de trasplante. El GESITRA está elaborando un documento de consenso sobre este punto que se publicará próximamente en la web.

**Tabla 1.** Evaluación infectológica del receptor antes del trasplante

HISTORIA MÉDICA
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tratamiento inmunosupresor actual o pasado</li> <li>- Alergias a antimicrobianos</li> <li>- Historia médica de enfermedades infecciosas                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Boca: caries, sinusitis, faringitis, infección por VHS</li> <li>• Respiratorio: neumonías, tuberculosis</li> <li>• Cardiovascular: enfermedades valvulares, soplos</li> <li>• Gastrointestinal: diverticulitis, diarreas, hepatitis (A, B o C), infecciones parasitarias</li> <li>• Genitourinarias: ITUs, prostatitis, vaginitis, herpes genital, verrugas genitales, ETS</li> <li>• Piel: infecciones de piel o uñas, varicela y zoster</li> <li>• Osteoarticular: osteomielitis, prótesis articulares</li> <li>• Enfermedades exantemáticas de la infancia</li> <li>• Otras enfermedades infecciosas (mononucleosis, otras)</li> </ul> </li> <li>- EXPOSICIONES PREVIAS                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Viajes: residencia o viajes anteriores a zonas endémicas de micosis regionales y/o enfermedades parasitarias</li> <li>• Tuberculosis: exposición, pruebas anteriores de la tuberculina, alteraciones previas en la placa de tórax</li> <li>• Factores de riesgo de infecciones transmitidas por hemoderivados</li> <li>• Exposición a animales o a mascotas (incluyendo situación inmune de las mascotas), exposición a <i>Brucella</i> spp.</li> <li>• Exposiciones ocupacionales: granjas, jardinería</li> <li>• Origen del agua de consumo habitual</li> <li>• Contacto con niños pequeños</li> <li>• Hábitos dietéticos. Consumo de carne cruda, de leche y de derivados lácteos sin pasteurizar, de productos marinos</li> </ul> </li> </ul>
EXAMEN FÍSICO y PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tuberculina y booster con panel de anergia</li> <li>• Placa de tórax y de senos</li> <li>• Cultivo de heces y orina y búsqueda de huevos y parásitos</li> <li>• Cultivo de frotis nasal para descartar la presencia de <i>S. aureus</i> MR</li> <li>• Examen odontológico, ginecológico y urológico</li> <li>• Serología: CMV, VVZ, HSV, VEB, VHB, VHC, VIH, <i>T. gondii</i>, <i>sífilis</i>, <i>Leishmania</i> y micosis regionales si existen antecedentes de exposición</li> </ul> <p>VACUNAS: Tétanos-Difteria, gripe, neumococo, <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, Hepatitis B, Vacuna inactivada de la polio</p>

(Modificada de Patel y Payá)

Debe realizarse una anamnesis detallada dirigida específicamente a recabar datos de exposiciones a potenciales agentes infecciosos, antecedentes de viajes o residencia en el extranjero, transfusiones, contacto con animales, aficiones, accesibilidad a agua potable, contacto habitual con niños pequeños, hábitos dietéticos, "hobbies", etc.

La exposición remota o reciente a *Strongyloides stercoralis* debe suscitar una profunda investigación de la presencia del parásito en las heces. Recomendamos la técnica de Harada-Mori. Los pacientes potencialmente infectados deben recibir un curso de ivermectina o albendazol antes del trasplante.

Se realizará también un examen físico detallado y diversas pruebas complementarias entre las que pueden incluirse: una ecografía abdominal, una TC torácica o abdominal, radiografía de senos paranasales, análisis de heces y orina, estudio del estado de portador de *S. aureus* resistente a meticilina (SAMR), examen oral, urinario/prostático y ginecológico. La colonización por SAMR en el momento de la cirugía del trasplante comporta un elevado riesgo de sufrir infección precoz por este microorganismo y por tanto, es conveniente intentar descolonizar a los pacientes antes del trasplante.

Se investigará también la existencia de anomalías anatómicas que puedan constituir un problema cuando se inicie la inmunosupresión después del trasplante. Entre ellas es conveniente investigar la existencia de enfermedad diverticular intestinal ya que esta puede originar graves problemas después del trasplante. Hay autores que recomiendan realizar una colectomía pre-trasplante en pacientes con enfermedad importante o con antecedentes de diverticulitis.

Es deseable realizar las siguientes determinaciones serológicas a todos los potenciales receptores de trasplante: CMV, VZV, HSV, EBV, HBV, HCV, VIH, *T. gondii*, sífilis y micosis endémicas si hay historia de exposición. Se añadirá serología frente a HHV8 y HHV6 si es posible. Es extremadamente recomendable guardar un suero archivado tanto del donante como del receptor.

### Prevención de la tuberculosis

Idealmente la profilaxis frente a la tuberculosis se realizará antes del trasplante, aunque en la mayoría de los casos se completa después del mismo. Deben recibir un año de isoniacida todos los trasplantados de órgano sólido con un PPD o booster positivo ( $\geq 5$  mm de inducción) o con una radiología sugestiva de contacto previo con la tuberculosis.

En trasplantados hepáticos el riesgo de hepatotoxicidad hace más difícil la profilaxis por lo que la mayor parte de los grupos prefieren adoptar una actitud conservadora (seguimiento del paciente). La duración recomendada de la profilaxis con isoniacida es de 9-12 meses.

Antes del trasplante se recogerán cuidadosamente los datos sobre antecedentes familiares o personales de contacto con la tuberculosis. Se realizará una prueba de la tuberculina y si es negativa un booster (nueva prueba de la tuberculina en el brazo contrario una semana después del primero) y una radiografía de tórax. La

radiografía de tórax debe ser examinada por un radiólogo experto que nos informe sobre la presencia de signos de tuberculosis previa (pequeñas calcificaciones, engrosamientos pleurales, etc.) que en nuestro país son prácticamente sinónimos de contacto con la tuberculosis. En casos dudosos (PPD negativo pero historia de exposición o radiografía sospechosa) puede ser necesario realizar estudios de anergia cutánea. Aunque no hay estudios que demuestren que los pacientes con test cutáneos de sensibilidad retardada negativa se beneficien de la profilaxis con isoniacida, por analogía con otros grupos de población puede considerarse su administración. Antes de iniciar la administración de isoniacida se obtendrán muestras para cultivo con el objeto

de poder detectar una posible infección activa. En los trasplantados hepáticos se consultará siempre con un infectólogo para el adecuado manejo de las posibles complicaciones.

### Vacunas

Se recomienda administrar antes del trasplante las siguientes vacunas: gripe, neumococo, *H. influenzae*, meningococo y hepatitis B (y hepatitis A en receptores de trasplante hepático) si no ha habido contacto previo. La mayor parte de los grupos de trasplante no administran aún la vacuna de la varicela. Esta se recomienda ya en los niños seronegativos que esperan un trasplante.

**Tabla 2.** Vacunaciones en los receptores de trasplante

Recomendadas	Aconsejables	NO administrar
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatitis B (seronegativos)</li> <li>• Hepatitis A (en receptores de trasplante hepático seronegativos)</li> <li>• Varicela (niños seronegativos)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gripe (anual)</li> <li>• Neumococo</li> <li>• <i>H. influenzae</i></li> <li>• En NIÑOS: meningococo, vacuna inactivada de la polio (im.) y difteria-tetánica (en &lt;7 años, difteria-tétanos-pertussis)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Triple vírica (parotiditis, rubeola y sarampión)</li> <li>• Fiebre amarilla</li> <li>• Fiebre tifoidea oral</li> <li>• Varicela (postrasplante)</li> <li>• Vacuna oral de la polio</li> <li>• BCG</li> </ul>

### 3. Profilaxis quirúrgica y medidas generales de prevención en el posttrasplante inmediato

- Los pacientes trasplantados deben ser sometidos a las medidas de protección de barrera habi-

tuales. No es necesario mantener medidas de aislamiento estricto (filtros HEPA, mascarillas, calzas, etc). Se evitará el contacto cercano con pacientes con infecciones activas y se insistirá en la política de lavado de manos.

- Los fármacos recomendados para la profilaxis quirúrgica se muestran en la tabla 3

**Tabla 3.** Recomendaciones sobre la profilaxis quirúrgica en el trasplantado

Trasplante	Profilaxis recomendada
Renal y cardíaco	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cefazolina 1-2 g en la inducción y cada 4-6 horas durante el acto quirúrgico</li> <li>• En alérgicos a penicilina, Vancomicina 1 g/12 h</li> </ul>
Hepático e Intestinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cefazolina misma pauta que antes</li> <li>• Ampicilina 1 g/4-6 h y Cefotaxima 1/8 h</li> <li>• Ampicilina 1 g/4-6 h y Aztreonam 1/8 h</li> <li>• En alérgicos a penicilina, Clindamicina 600 mg/6 h y Aztreonam 1 g/8 h</li> </ul>
Pulmonar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Receptor no séptico: Amoxicilina-clavulánico 1 g/8 h y Aztreonam 1 g/8 h durante 1-3 días</li> <li>• Receptor séptico: fármacos basados en los cultivos pretrasplante del receptor, incluyendo <i>S. aureus</i></li> <li>• Cuando los cultivos del receptor o del donante son positivos suele prolongarse el tratamiento a 10 días*</li> </ul>

\* En este caso no se considera profilaxis, sino tratamiento

- En los **trasplantados renales y cardíacos** se suelen administrar dos a tres dosis de cefazolina. El paciente debe recibir la primera dosis en la inducción anestésica y otra cada 4-6 horas durante el acto quirúrgico, si este es prolongado.
- Los **trasplantados hepáticos e intestinales** suelen recibir fármacos de más amplio espectro debido a la manipulación realizada sobre el intestino y la vía biliar. Las combinaciones más utilizadas son ampicilina y cefotaxima o ampicilina y aztreonam. Aún así no existen estudios comparativos que demuestren su superioridad sobre el uso de cefazolina en la prevención de la infección de la herida quirúrgica. En alérgicos a penicilina puede administrarse clindamicina y aztreonam. El tiempo deseable de administración es 24 horas, aunque hay grupos que llegan a las 72 horas. Tampoco en este campo existen datos definitivos en la literatura.
- Los **trasplantados pulmonares** tienen un alto riesgo de infección, por lo que suelen recibir antimicrobianos más prolongados, seleccionados en base a la flora que colonizaba al receptor antes del trasplante. Los receptores no sépticos (sin secreciones purulentas) suelen recibir amoxicilina-clavulánico y aztreonam durante 1-3 días. Los receptores sépticos reciben fármacos basados en los cultivos pretrasplante, cubriendo siempre *S. aureus*. Cuando los cultivos del receptor o del donante son positivos suele prolongarse el tratamiento a 10 días.
- Por descontado la situación particular de cada hospital puede modificar estas aproximaciones haciendo necesarias medidas adicionales como la administración de vancomicina o teicoplanina en unidades con alto nivel de colonización por SARM, etc.
- Tanto la cirugía como el manejo postquirúrgico deben ser exquisitos para evitar las lesiones tisulares, el acúmulo de colecciones y la necesidad de reintervención. La ventilación mecánica, los tubos de drenaje, las sondas y catéteres deben ser retirados lo antes posible. La hipotermia intraoperatoria debe evitarse, ya que se ha demostrado que incrementa el riesgo de sufrir infección por CMV, mientras que el calentamiento activo de los pacientes parece tener un efecto beneficioso.
- La eficacia real de la **descontaminación intestinal selectiva** con quinolonas o con orabase no se han evaluado correctamente en esta población, ya que no existen suficientes series comparativas. Los resultados más favorables se obtuvieron en pacientes que por su situación en la lista de trasplante hepático comenzaron a recibir desconta-

minación intestinal tres días antes del trasplante y sobre todo en la prevención de las infecciones causadas por bacilos gramnegativos.

### 4. Profilaxis antiviral

- Los receptores de trasplante de órgano sólido recibirán vacunación anual contra la **gripe**.
- Debe prevenirse la adquisición nosocomial de **virus respiratorios** impidiendo el acceso a personal o visitantes con manifestaciones clínicas de dichas infecciones.
- Considerando la naturaleza relativamente benigna de las infecciones por **Herpes simple** consideramos preferible la administración de tratamiento a los pacientes que desarrollan estomatitis herpética.
- La **varicela** puede ser prevenida en pacientes seronegativos que han entrado en contacto con pacientes con varicela o con zoster. En estos casos se recomienda la administración precoz de globulina hiperinmune (Gammalonga varicela-zona®, laboratorios Alonza; en ≤50 kg, 125 UI/10 kg im; en >50 kg, 625 UI/10 kg im). Dadas las dificultades que existen para conseguir este preparado en la actualidad, alternativamente se puede utilizar una gammaglobulina polivalente.
- El virus de **Epstein Barr** se ha relacionado con la aparición de linfomas después del trasplante. No existen en la actualidad medidas profilácticas claras frente a dicho virus.
- La **antigenemia** frente a **HHV-6** es frecuente (32%) tras el trasplante hepático. Este virus se ha relacionado con cuadros de encefalitis, neumonitis y supresión medular. Además incrementa de forma significativa el riesgo de sufrir infección por CMV. Aún así, no existen recomendaciones sobre la prevención de infección por este virus.
- El virus **HHV-8** es el causante del sarcoma de Kaposi. Su incidencia en nuestra población de trasplantados es del 0,5%. No existen todavía recomendaciones profilácticas al respecto.
- La **recidiva de la hepatitis C** en los trasplantes hepáticos es un hecho casi universal. Tradicionalmente no se administraba profilaxis frente a dicha contingencia, sino tratamiento de algunos pacientes con reinfección. Actualmente se están llevando a cabo diversos protocolos que estudian la utilidad de la profilaxis con interferon y con ribavirina. Esta aproximación debe realizarse en el seno de protocolos bien diseñados, ya

que tiene frecuentes efectos secundarios, un coste elevado, y no están aún establecidos ni sus indicaciones concretas, ni la pauta ideal.

- Con respecto a la **hepatitis B**, en los pacientes seronegativos vacunados se medirán los niveles de anti-HBs de forma periódica para administrar dosis de recuerdo de la vacuna cuando sea preciso. La profilaxis de la recidiva de hepatitis B en el trasplantado hepático suele realizarse con inmunoglobulinas. La duración de la misma no está establecida. El uso de antivirales está en fase de evaluación clínica.
- La profilaxis frente a **citomegalovirus (CMV)** es uno de los aspectos más importantes y controvertidos del manejo del paciente trasplantado por su alta frecuencia y su relación con otras enfermedades oportunistas y con la disfunción crónica del injerto. El método más habitual es la administración de antivirales. En la tabla 4 presentamos las pautas más utilizadas.

La profilaxis frente a CMV es obligada en trasplantes de alto riesgo, como el pulmonar o intestinal, y muy recomendable en receptores de cualquier tipo de trasplante que sean seronegativos y reciban un donante seropositivo o hayan precisado un gran número de transfusiones o tras episodios de rechazo tratados con sueros antilinfocitarios. Si un grupo de trasplante decide no realizar profila-

xis universal en estas circunstancias, deberá efectuar un estrechísimo seguimiento de sus pacientes. En trasplantados seropositivos de riesgo intermedio (hepático y cardíaco) la profilaxis es opcional y en los de bajo riesgo (renal) no suele realizarse de forma sistemática.

Dado que existen muchas posibilidades para realizar profilaxis frente a CMV y que no existen datos definitivos en la literatura que nos permitan adoptar unilateralmente una recomendación, hemos creído conveniente presentar al lector algunos de los datos de la literatura.

- Es siempre deseable evitar el contacto con CMV exógeno y se recomienda administrar los hemoderivados a través de filtros leucocitarios. Cuando coinciden un donante y un receptor seronegativos, el método más eficaz para evitar la infección es evitar el contagio transfundiendo productos hemáticos también seronegativos, lo que no siempre es posible.
- La **vacuna anti-CMV** con virus vivos atenuados se ha ensayado en algunas series, aunque no está disponible en España. Demostró cierta eficacia (disminución de la gravedad de la infección) en receptores seronegativos que recibieron un trasplante renal de un donante seropositivo. Además, la supervivencia del injerto a los 3 años fue superior entre los pacientes vacunados que entre los que recibieron placebo.

Indicación	Grupo de pacientes	Pauta recomendada
Muy recomendable	R (-) con D (+) o politrasfundidos	Ganciclovir IV (5 mg/kg iv/12 h) 14 d-3 m Ganciclovir IV 14 d - 3 m+ g globulina (7 dosis) Valaciclovir (en el T. Renal) Ganciclovir oral (1g/8 h) 3 m (no debe usarse si hay replicación viral) <sup>1</sup>
Muy recomendable	T. de pulmón o intestino	Ganciclovir IV (5 mg/kg iv/12 h) un mínimo de 6 s
Opcional	R (+) de órganos distintos al pulmón y al intestino	Ganciclovir IV (5 mg/kg iv/12 h) 1-3 m Ganciclovir oral (1g/8 h) 3 m (no debe usarse si hay replicación) <sup>1</sup>
Muy recomendable	Rechazo que precisa suero antilinfocitario	Ganciclovir IV (5 mg/kg iv/12 h) 14 d o hasta ausencia de replicación
Muy recomendable	Pacientes asintomáticos con alta replicación viral	Ganciclovir IV (5 mg/kg iv/12 h) 14 d o hasta ausencia de replicación
Opcional	Pacientes asintomáticos con replicación viral de bajo nivel	Ganciclovir IV (5 mg/kg iv/12 h) 14 d o hasta la negativización de la replicación

<sup>1</sup> No aprobado todavía para esta indicación en nuestro país. R: Receptor D: Donante

Tabla 4. Profilaxis y tratamiento anticipado frente a CMV

- La administración de **inmunoglobulinas**, hiperinmunes (IG-CMV) o no hiperinmunes (IG) con fines profilácticos sigue siendo objeto de discusión. La ausencia de estudios comparativos bien diseñados y las múltiples pautas utilizadas dificulta extraordinariamente la extrac-

ción de conclusiones válidas. Además, el empleo de inmunoglobulinas puede reducir la utilidad del diagnóstico serológico. Su uso ha sido estudiado en diversos tipos de trasplante, logrando, por lo general, una reducción de las tasas de enfermedad por CMV y en el caso del

trasplante renal una disminución en el número de sobreinfecciones fúngicas y parasitarias. En pacientes seronegativos con donante seropositivo su uso ha logrado reducir la tasa de enfermedad a un 13-17% y parece ser también de utilidad en pacientes que precisan aumento de la inmunosupresión. Nosotros recomendamos su empleo conjuntamente con ganciclovir.

- Otro tema sujeto a amplia discusión es si es preciso utilizar inmunoglobulina hiperinmune o se pueden obtener los mismos resultados con la policlonal, cuyo precio es mucho menor. Diferentes grupos han observado tasas similares de anticuerpos en ambas preparaciones, aunque en la gammaglobulina hiperinmune se supone que existe menos variación entre los lotes. En un metaanálisis de la profilaxis con inmunoglobulinas en receptores de trasplante no se observaron diferencias entre el uso de inmunoglobulina hiperinmune y polivalente. Una desventaja de la globulina no hiperinmune es la necesidad de infundir volúmenes superiores (1000 mg/kg vs. 150 mg/kg) lo que puede comportar un riesgo en determinados pacientes.
- **Aciclovir** oral a altas dosis (3200 mg/d), sólo o junto con globulina hiperinmune, ha mostrado moderada eficacia en la disminución de la infección primaria por CMV en trasplantados de órgano sólido, aunque el efecto disminuye significativamente cuando la pauta de inmunosupresión incluye anticuerpos antilinfocíticos. Actualmente no se recomienda su uso en la profilaxis frente a CMV.
- La administración de **valaciclovir** durante 90 días a trasplantados renales seronegativos con donante positivo redujo la incidencia de infección por CMV y la de otras infecciones oportunistas disminuyendo además los costes. En nuestro país valaciclovir no está aún aprobado para este uso. En un reciente metaanálisis de los estudios randomizados sobre profilaxis con aciclovir o valaciclovir en trasplantes de órgano sólido, fundamentalmente renales, se sugiere que su uso reduce la incidencia de enfermedad por CMV, las infecciones oportunistas, el rechazo agudo e incluso la mortalidad.
- La administración de **ganciclovir intravenoso** durante periodos de tiempo prolongados (3-6 meses) es una medida extremadamente eficaz, aunque plantea indudables problemas de manejo tanto para el paciente como para el hospital. La administración de ganciclovir intravenoso durante periodos más breves (14 días) ha demostrado ser eficaz en la prevención de la enfermedad primaria y de la reactivación

sintomática en receptores seropositivos que reciben OKT3. Ganciclovir intravenoso administrado durante 30 días a trasplantados cardíacos reduce las reactivaciones (46% vs. 9%), aunque no previene adecuadamente la infección primaria (29% vs. 35%). Por tanto en este caso recomendamos la asociación de gammaglobulina (Tabla 4).

- **Ganciclovir oral** ha demostrado su eficacia en la prevención de CMV en el trasplante renal y hepático. Se recomienda la administración de 1.000 mg/8 h durante los tres primeros meses posttrasplante. No debe utilizarse en pacientes con replicación viral, dado que induce la aparición de resistencias al tratamiento. En nuestro país aún no es posible recetar libremente este fármaco para esta indicación y ha de tenerse también en cuenta el gran número de comprimidos que han de recibir los pacientes.
- En los enfermos seropositivos, la tendencia actual está a favor de la realización de un tratamiento anticipado presintomático basado en la realización de antigenemias o PCR seriadas. El tratamiento se administra durante 2 ó 3 semanas o hasta que los marcadores de laboratorio de vigilancia se negativizan. Esta política permite reducir el número de pacientes que reciben tratamiento. Algunas de las desventajas son la necesidad de tener al paciente disponible para realizar los cultivos de seguimiento, el coste que estos cultivos conllevan, y la posibilidad de que algunos pacientes escapen a la detección de la infección y desarrollen enfermedad, ya que no existen técnicas diagnósticas con sensibilidad y especificidad del 100%. Además, en un porcentaje significativo de pacientes la primera evidencia de infección subclínica coincide con la aparición de los síntomas de enfermedad, por lo que estos receptores se escapan a la prevención de la infección.
- Foscarnet no suele utilizarse en la profilaxis.

### 5. Otras profilaxis antibacterianas

- Como ya hemos comentado, se recomienda la administración de la vacuna neumocócica antes del trasplante sólido, aunque su eficacia no es completa. Se recomienda revacunar, una sola vez, a los pacientes a los 5 años de la primera dosis.
- Clásicamente se ha recomendado realizar profilaxis frente a las infecciones urinarias en los receptores de trasplante renal, aunque la inci-

dencia de este tipo de complicaciones es muy baja en las series actuales. Por este motivo la mayor parte de los grupos ha desestimado su uso generalizado en la actualidad.

### 6. Profilaxis antifúngica

- Los pacientes con antecedentes de exposición a los agentes causantes de micosis regionales deben recibir profilaxis con azoles durante el periodo de máxima inmunosupresión. No están establecidas las pautas de actuación en enfermos con antecedentes de exposición a otros hongos, como *Penicillium marneffeii*.
- Se recomienda realizar profilaxis frente a *Candida* en trasplantados hepáticos de alto riesgo (reintervención, transfusiones masivas, colonización previa, insuficiencia renal o disfunción del injerto) y en los pancreáticos. Tanto la administración de fluconazol (100-400 mg/d durante 21-60 días) como de anfotericina liposomal (1 mg/kg/d durante 5 días) han demostrado su eficacia y buena tolerancia en este campo. En el caso de utilizar fluconazol se prestará especial atención a los niveles de ciclosporina y a la toxicidad neurológica.
- Por el contrario, la prevención de las infecciones causadas por hongos filamentosos no está generalizada. La medida más recomendada es la de mantener las áreas de trasplante protegidas de inóculos masivos como los que se producen durante la realización de obras de acondicionamiento. No es necesario utilizar filtros HEPA como en los pacientes neutropénicos. La eficacia de la administración de antifúngicos (itraconazol o anfotericina B) no está bien demostrada, aunque existen datos sobre la eficacia de itraconazol en trasplante hepático y cardíaco. Puede considerarse su uso en situaciones de alto riesgo (centros con elevada incidencia o brotes). Están realizándose estudios sobre la eficacia del tratamiento anticipado de estas infecciones basados en datos clínicos o de laboratorio.
- La existencia de nuevas formas disponibles (itraconazol en solución oral y en formulación intravenosa) permitirán definir mejor el papel de esta medida en el futuro. Si se utiliza itraconazol (400 mg/día) es preciso evitar la administración concomitante de fármacos que disminuyen sus niveles, monitorizar los niveles de ciclosporina y medir los niveles séricos del fármaco. Los trasplantados pulmonares se benefician de recibir anfotericina B nebulizada (6 mg/8 h 4 m y posteriormente cada 24 h de por

vida) como profilaxis frente *Aspergillus* spp.

- La profilaxis más extendida es el empleo de cotrimoxazol para prevenir las infecciones por *P. carinii*. Su espectro de actividad incluye también a *Listeria* spp., *Nocardia* spp. y *Legionella* spp., entre otros. Recomendamos administrar profilaxis universal frente a *P. carinii*, en todos los tipos de trasplante de órgano sólido, excepto en el trasplante renal. Cotrimoxazol puede administrarse en varias pautas (1 comprimido de Septrim® forte/12 horas los sábados y domingos, 1 comprimido de Septrim® forte al día 3 días por semana, 1 comprimido de Septrim® diario, etc). Los pacientes que presentan problemas con este fármaco pueden recibir Fansidar® (pirimetamina/sulfadoxina), atovaquona o pentamidina nebulizada. Es preciso recordar que estos medicamentos no tienen actividad suficiente frente a *Toxoplasma* spp. La profilaxis debe iniciarse después de la cirugía y cubrir al menos el periodo de máximo riesgo (6-12 primeros meses). Hay grupos que la mantienen de por vida o que la reinician cuando los pacientes sufren un rechazo importante o precisan más de 10 mg de prednisona diarios. Es importante recordar que esta profilaxis no erradica a *P. carinii*, por lo que sólo es eficaz mientras se está administrando. La profilaxis secundaria no está recomendada.

### 7. Profilaxis antiparasitaria

- Los trasplantados cardíacos seronegativos frente a *Toxoplasma* spp. que reciben un órgano seropositivo deben recibir pirimetamina (con ácido folínico) durante las 6 primeras semanas posttrasplante. Dado que esta pauta también es activa como profilaxis de la infección por *P. carinii* el paciente no suele recibir cotrimoxazol las primeras semanas. Cuando se finalice su administración debe iniciarse el empleo de cotrimoxazol.
- En el resto de los trasplantes la tasa de transmisión es menor, por lo que la administración de profilaxis es opcional. Si no se realiza profilaxis es necesario realizar vigilancia clínica y serológica del paciente.

### Bibliografía

- Dummer JS, Ho M. Risk factors and approaches to infections in transplant recipients. En: Mandell G, Bennet JE, Dolin R editores. Principles and Practice of

Infectious Diseases (5<sup>a</sup> ed.) Philadelphia: Churchill Livingstone 2000;2:3126-136.

- GESITRA. Criterios de selección del donante de órganos y tejidos respecto a la transmisión de infecciones. ONT y SEIMC. <http://www.seimc.org>

- Pirofski L, Casadevall A. Use of licensed vaccines for active immunization of the immunocompromised host. Clin Microbiol Rev 1998; 11: 1-26.

- Arnow PM, Carandang GC, Zabner R, Irwin ME et al. Randomized controlled trial of selective bowel decontamination for prevention of infections following liver transplantation. Clin Infect Dis 1996; 22: 997-1003

- Merigan TC, Renlund DG, Keay S, Bristow MR, Starnes V, O'Connell JB et al. A controlled trial of ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease after renal transplantation. N Engl J Med 1992; 326: 1182-1186.

- Gane E, Saliba F, Valdecasas GJ, O'Grady J, Pescovitz MD, Lyman S, et al. Randomised trial of efficacy and safety of oral ganciclovir in the prevention of cytomegalovirus disease in liver-transplant recipients. Lancet 1997; 13: 1729-1733.

- Muñoz P, Muñoz RM, Palomo J, Rodríguez-Creixems M, Muñoz R, Bouza E, et al. *Pneumocystis carinii* infection in heart transplant recipients. Efficacy of a weekend prophylaxis schedule. Medicine (Baltimore) 1997; 76:415-422.

- Winston DJ, Pakrasi A, Busuttill RW, et al. Prophylactic fluconazole in liver transplant recipients. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1999; 131:729-737.

