
 ARTÍCULO ESPECIAL

Infecciones en pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido

Jennifer Cuellar-Rodríguez,* Juan G. Sierra-Madero*

* Departamento de Infectología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Infections in solid organ transplant recipients

ABSTRACT

The main problems in solid organ transplant recipients are rejection and infections. The new immunosuppressive regimens have lowered the risk of rejection, however, infections continue to be one of the most important determinants for morbidity and mortality in these patients. The survival of the transplanted organ is also impacted by the different infectious diseases that occur in the post-transplant period. These infections are of viral, bacterial, fungal and parasitic origin, and their presentation occurs characteristically within well defined risk periods after the transplant. The clinical presentation is commonly atypical; therefore for optimal management, it is necessary to have a thorough knowledge of the epidemiology and clinical manifestations of these problems, but most importantly, the experience of the clinician in the clinical approach and early detection will result in better outcomes. We review recent information regarding the infectious diseases that affect solid organ recipients according to the type of transplant, the post-transplant, risk factors before the transplant and the type of immunosuppressive therapy used, which are the main determinants for these complications and their prognosis.

Key words. *Transplant infections. Cytomegalovirus. Fungal infections. Viral infections.*

RESUMEN

Los problemas principales en el paciente sometido a trasplante de órgano sólido (TOS) son el rechazo del órgano y las infecciones. Los nuevos esquemas inmunosupresores han disminuido el riesgo de rechazo, sin embargo, las infecciones siguen siendo uno de los determinantes más importantes de morbilidad y mortalidad en estos pacientes. La sobrevida del órgano transplantado es impactada también por los diversos procesos infecciosos que ocurren en el periodo posttrasplante. Las infecciones que afectan a estos pacientes son de origen viral, bacteriano, fúngico y parasitario y su presentación ocurre característicamente dentro de períodos bien definidos de riesgo posterior al trasplante. La presentación clínica frecuentemente es atípica, por lo que para el manejo óptimo es necesario conocer la epidemiología y las manifestaciones clínicas de estos problemas, pero sobre todo la experiencia del clínico en el abordaje y en la detección temprana resulta en un mejor desenlace. En este artículo se revisa la información reciente sobre las enfermedades infecciosas que afectan a pacientes sometidos a TOS de acuerdo con el tipo de trasplante, al periodo posttrasplante, a los factores de riesgo previo al trasplante y al tipo de terapia inmunosupresora utilizada, los cuales son los principales determinantes de estas complicaciones y de su pronóstico.

Palabras clave. *Infecciones en trasplante. Citomegalovirus. Infecciones por hongos. Infecciones virales.*

INFECCIONES EN TRASPLANTES DE ÓRGANOS SÓLIDOS

Desde la introducción de los trasplantes de órganos sólidos (TOS) como la mejor alternativa terapéutica para la falla terminal de algún órgano, el rechazo y las infecciones han sido los problemas fundamentales que afectan la sobrevida del paciente y del órgano transplantado.¹ El mayor éxito logrado en estas intervenciones en los últimos años, compa-

rado con las primeras etapas se debe sin duda a una mejoría en las terapias inmunosupresoras y a un mejor conocimiento y manejo de los problemas infecciosos que afectan a estos pacientes. Los avances en las técnicas quirúrgicas, la evaluación infectológica pretrasplante, la vacunación rutinaria, el uso de antimicrobianos en profilaxis primaria, las mejores técnicas de diagnóstico, el uso de estrategias de terapia anticipada en pacientes de alto riesgo y la disponibilidad de mejores compuestos antimicrobianos para el

tratamiento adecuado de las infecciones son algunos de los factores que han contribuido a mejorar el pronóstico de las enfermedades infecciosas en estos pacientes.^{1,4} El conocimiento de las enfermedades infecciosas en pacientes sometidos a TOS y su manejo adecuado es pues, actualmente una parte crucial para el manejo integral del paciente sometido a trasplante de órgano sólido.

Epidemiología y riesgo de infección

El riesgo de infección en los pacientes con TOS está directamente relacionado al estado de inmunosupresión, a las alteraciones anatómicas y a las exposiciones epidemiológicas. Los factores que determinan el estado de inmunosupresión son las enfermedades de base; las infecciones latentes pretrasplante; medicamentos antes y después del trasplante; las infecciones con virus inmunomoduladores como citomegalovirus (CMV), virus de Epstein-Barr (VEB) y de la inmunodeficiencia humana (VIH); los cambios metabólicos postoperatorios y principalmente el tipo y duración de la terapia inmunosupresora.¹⁻⁴

La exposición epidemiológica es importante para enfermedades como tuberculosis, micosis endémicas como coccidioidomicosis, algunos virus y parásitos como *Strongyloides sp.* y la exposición nosocomial a agentes como *Aspergillus sp.* o *Legionella*

*sp.*⁴ Un evento raro, pero potencialmente devastador, es el trasplante de un órgano contaminado. Existen reportes de transmisión de infección por *M. tuberculosis*, *H. capsulatum* y *P. aeruginosa*, así como de transmisión del virus B de hepatitis (VHB), VIH, CMV, virus del herpes simple (VHS) y VEB, entre otros.⁵

Terapia inmunosupresora

El factor que más contribuye al riesgo de infecciones en pacientes sometidos a TOS es el tipo de inmunosupresión utilizada.⁴ A pesar de la diversidad de fármacos inmunosupresores que ahora existen, aún no se ha encontrado un balance entre una terapia que prevenga el rechazo y que a su vez preserve la capacidad del sistema inmune para combatir o prevenir los diversos procesos infecciosos. Todos los fármacos inmunosupresores se asocian a un mayor riesgo de infecciones, pero el riesgo es diferente con los diversos tipos de inmunosupresión (Cuadro 1).

Tipo de infección de acuerdo con el tiempo transcurrido posttrasplante

Aunque recientemente se han reconocido cambios en la presentación de las infecciones en relación con

Cuadro 1. Terapia inmunosupresora utilizada en trasplante de órganos sólidos.

Inmunosupresor	Inmunidad afectada	Tipo de infecciones
Glucocorticoides	Celular/humoral	↑ riesgo de infecciones en general (oportunistas y no oportunistas)
Antimetabolito (AZA ^{1,1})	Celular	↑ riesgo de infecciones bacterianas y fúngicas
Inhib. Sint. Purinas (MMF ²)	Celular/humoral	↑ riesgo de infecciones bacterianas y fúngicas. ↑ riesgo de infección por CMV
Inhib. calcineurina (ciclosporina/tacrolimus)	Celular	↑ incidencia de infecciones en general
Inhib. del TOR ³ (rapamicina)	Celular	Úlceras orales, retraso en la cicatrización, neumonitis no infecciosa
ATG, ALG, ⁴ OKT3 ⁵	Celular	↑ incidencia de infecciones en general Mayor frecuencia de enfermedad por CMV y ELPT ⁷ por VEB. Superinfección por VHS. P. jiroveci.
Ac. anti-IL-2R Basiliximab/daclizumab	Celular	No se ha observado un aumento en el riesgo de infecciones

¹AZA: azatioprina, ²MMF: micofenolato de mofetilo, ³TOR: blanco de rapamicina, ⁴ATG: globulina antitimocito, ALG: globulina antilinfocito, ⁵OKT3: ac. monoclonales contra el ag. CD3, ⁶Ac. anti-IL-2R: ac. monoclonales contra el receptor de IL-2, Enfermedad linfoproliferativa posttrasplante. ⁷Potencia de Inmunosupresor: MMF 10 a 100 veces > AZA, Tacrolimus > Ciclosporina; sin embargo, la frecuencia de infecciones es similar en estudios comparativos.

el tiempo postrasplante,¹⁰ clásicamente se han descrito tres períodos en la etapa postrasplante en los cuales se puede identificar un predominio de ciertas infecciones en cada una de ellas.^{3,4,6} Durante el primer mes postrasplante las infecciones más frecuentes son aquellas inherentes al procedimiento quirúrgico y son independientes del estado de inmunosupresión. En esta etapa las infecciones que predominan son infecciones de vías respiratorias, del tracto urinario, de la herida quirúrgica y las relacionadas con catéteres intravasculares causadas por agentes adquiridos en el hospital. Usualmente el tipo de trasplante determina el sitio y tipo de infección, por ejemplo en los pacientes sometidos a trasplante cardíaco puede ocurrir mediastinitis, mientras que en los sometidos a trasplante hepático se desarrolla comúnmente colangitis. En este periodo la infección viral que se presenta con alguna frecuencia es la reactivación del VHS a nivel mucocutáneo.

El segundo periodo corresponde al tiempo transcurrido entre el segundo y sexto mes postrasplante y es el tiempo de mayor disfunción de la inmunidad celular tipo T, por lo cual los patógenos que predominan son aquellos cuya inmunidad protectora depende principalmente de células T. La infección y enfermedad por CMV es una de las más frecuentes, otras infecciones significativas en este periodo son la infección por virus del herpes tipo 6 (VHH-6), la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (PJ), nocardiosis, *Listeria monocytogenes*, *Toxoplasma gondii*, infecciones fúngicas, entre otros. Si bien esta división inicialmente fue descrita para el trasplante renal, ésta puede aplicarse a los otros tipos de trasplantes de órganos sólidos, con pequeñas alteraciones de acuerdo con el órgano transplantado.⁶ Por ejemplo el trasplante pulmonar tiene un alto riesgo de infecciones micóticas oportunistas desde el primer mes postrasplante.⁷

Durante el tercer periodo, después del sexto mes postrasplante, las infecciones que ocurren principalmente son infecciones respiratorias de adquisición comunitaria y de las infecciones oportunistas la más frecuente es *Cryptococcus neoformans*. También hay mayor riesgo de infecciones con *Listeria*, *P. jiroveci* y *Nocardia*. La presentación de estas infecciones puede ser atípica o menos evidente debido a la menor respuesta inflamatoria por el uso de inmunosupresores. En este periodo pueden desarrollarse tumores relacionados con infecciones virales, como verrugas vulgares, linfomas o síndromes linfoproliferativos relacionados con la infección por el VEB (Cuadro 2).

Cambios en presentación y enfermedades infecciosas emergentes en pacientes sometidos a TOS

Como se menciona arriba, en los últimos años el patrón clásico de tres períodos se ha modificado sustancialmente debido principalmente al uso de nuevas terapias inmunosupresoras y al uso de tratamientos antimicrobianos para prevención y manejo anticipado de las infecciones.¹⁰ Algunos ejemplos de esos cambios son la presentación tardía de enfermedad por CMV, la emergencia de cepas de CMV resistentes a ganciclovir, atribuidos ambos al uso extendido de profilaxis con este fármaco. También se ha descrito con mayor frecuencia la nefropatía por virus BK tanto por mejor reconocimiento clínico como por un aumento en su frecuencia. Debido a la presentación tardía de CMV observada con mayor frecuencia actualmente, y a la asociación cercana con *Aspergillus*, la apergillosis invasiva se presenta ahora más frecuentemente. Finalmente, se han visto mayor número de infecciones con hongos filamentosos diferentes a *Aspergillus*.¹¹

Infecciones características de acuerdo con el tipo de trasplante

Aunque existen agentes infecciosos que son comunes a todos los pacientes con TOS como CMV y *M. tuberculosis*, existen procesos infecciosos que son más característicos de algún tipo de trasplante en particular (Cuadro 3). La incidencia de infecciones en forma global es más baja en transplantados renales, mientras que en los receptores de corazón-pulmón la incidencia se triplica y hasta 45% de todos aquellos que fallecen tienen una infección.³ Las infecciones que representan un problema particular por órgano transplantado se discuten en los siguientes párrafos.

- **Trasplante renal.** El sitio más frecuente de infección en el paciente transplantado renal es el tracto urinario. A pesar de ello, la incidencia de infecciones urinarias se ha reducido de 60 a 5 a 10% posiblemente como consecuencia del uso de la profilaxis con TMP-SMX. Los agentes más frecuentemente aislados de la vía urinaria en estos pacientes son similares a los de pacientes no transplantados.⁶ En pacientes con infecciones urinarias recurrentes debe investigarse la existencia de anomalías anatómicas tales como reflujo ureteral, estenosis de la unión ureterovesical o vejiga neurogénica. Gérmenes como *M. tuberculosis*

Cuadro 2. Infecciones en Trasplante de Órgano Sólido.

Tipo de infección	Tiempo PT*	Síndrome clínico	Factores de riesgo	Comentarios
B a c t e r i a s				
Herida quirúrgica y peritrasplante, infec. catéter, IVU, neumonía	Durante el 1º mes	De acuerdo con el tipo de trasplante	Tiempo quirúrgico prolongado. Estancia en la UTI	
Legionella sp.	Cualquier periodo PT.	Neumonitis	Trasplante de pulmón y pulmón/corazón -	Dx mediante detección de Ag. Legionella.
Nocardia sp.	Entre el 1º y 6º mes.	Neumonía Abscesos pulmonares y Cerebrales	Dosis altas de esteroides y uremia	El uso de ciclosporina y TMP-SMX han ↓ su incidencia.
-Listeria sp.	Entre el 1º y 6º mes	Meningitis, meningoencefalitis, rombencefalitis, abscesos cerebrales		Es la afección al SNC más frecuente en TOS
H o n g o s				
Candida sp.	Durante los primeros dos meses	El sitio más frecuente de acuerdo al tipo de trasplante. Enfermedad invasiva y/o diseminada.	DM, uso de antibióticos, catéteres y antecedente de cirugía del tracto intestinal	Infección fungica más frecuente
Aspergillus sp.	Entre el 1º y 3º mes	Neumonía Enfermedad diseminada	Trasplante de pulmón y pulmón/corazón, hígado Neutropenia, retrasplante, IR, CMV	
C. neoformans	Entre el 4º y 7º mes	Meningitis subaguda Afección pulmonar y cutánea	Trasplante hepático	
H. capsulatum C. immitis	Entre el 2º y 7º mes	Enf. diseminada Neumonitis	Residir en áreas de alta endemidad	
Zigomicetos	Entre el 2º y 6º mes	Rinocerebral y pulmonar.	DM, dosis altas de esteroides	
P. jiroveci	Entre el 1º y 6º mes	Neumonía	Rechazo crónico	
V i r u s				
CMV	Posterior al 1º mes.	Sx. viral, hepatitis, neumonitis, afección gastrointestinal, encefalitis, nefritis y retinitis	D+/R-** Uso de OKT3, ATG, ALGs Rechazo del injerto Infección por VHH-6 y VHH-7	Efectos indirectos: ↑ en la incidencia de infecciones en general, ELPT, Ateroesclerosis, rechazo del injerto y ↑ en la mortalidad.
VEB	Entre el 2º y 6º mes Posterior al 1º año	ELPT	Ausencia de inmunidad específica previo al trasplante. Trasplante de pulmón e intestino	
VHS	Durante el 1º y 2º mes	Afección mucocutánea, oral o genital. Hepatitis, neumonitis, encefalitis, CID	Infección por CMV	
WZ	Durante el 1º año	Enfermedad localizada Varicela, hepatitis, encefalitis, neumonitis, enfermedad diseminada	Infección por CMV	
HHV-6	Durante los primeros dos meses	Neumonitis, hepatitis y encefalitis	Infección por CMV	↑ el riesgo de infecciones micóticas invasivas
HHV-8		Sarcoma de Kaposi	Infección por CMV	

* PT: Tiempo de presentación postrasplante. ** D+/R-: donador seropositivo/receptor seronegativo. IVU: infección de vías urinarias. UTI: unidad de terapia intensiva. SNC: sistema nervioso central. TOS: trasplante de órgano sólido. DM: diabetes mellitus. IR: insuficiencia renal. CMV: Citomegalovirus. VEB: Virus Epstein-Barr. VHS: virus herpes simple. VVZ: virus varicela-zoster. VHH-6: virus del herpes humano tipo 6. VHH-8: virus del herpes humano tipo 8. OKT3: ac. monoclonales contra el ag. CD3. ATG: globulina antitimocito. ALG: globulina antilinfocto. ELPT: enfermedad linfoproliferativa postrasplante.

Cuadro 3. Infecciones características de acuerdo con el tipo de trasplante.

	Bacterianas	Virales	Fúngicas	Otras
Riñón	IVU	Poliomavirus BK		
Hígado	Infeción de herida quirúrgica y de lecho quirúrgico	VHB, VHC	Aspergillus sp. Cándida sp. C. neoformans	
Corazón	Neumonía Mediastinitis	CMV	Aspergillus sp. P. jiroveci	T. gondii T. cruzi
Pulmón/corazón-pulmón	Neumonía por P. aeruginosa Enterobacter sp. Legionella sp.	VEB	Aspergillus sp.	
Páncreas	Infeción de herida quirúrgica	CMV	Candida sp.	
Intestino delgado	Sepsis abdominal	CMV, VEB		

IVU: infección de vías urinarias, VHB: virus de hepatitis B, VHC: virus de hepatitis C, CMV: Citomegalovirus, VEB: virus de Epstein-Barr.

sis y levaduras se aíslan menos frecuentemente en el tracto urinario, deben sospecharse cuando hay sedimento activo sin desarrollo en los medios de cultivo convencionales. La tuberculosis del tracto urinario puede resultar de la reactivación de la enfermedad posterior a la inmunosupresión, en aquellos que tienen como reservorio el riñón nativo. La infección por *Mycoplasma hominis* se ha asociado a pérdida del injerto por destrucción de la unión uretero-vesical.³

La infección por el poliomavirus BK se describió hace más de tres décadas en un receptor de trasplante renal. Actualmente existe evidencia de infección en 65% de los transplantados renales, de los cuales hasta 8% desarrollan neuropatía.³ Se cree que el factor predisponente más importante para el desarrollo de la nefropatía por el virus BK es la inmunosupresión. El poliomavirus BK se puede detectar mediante citologías urinarias, microscopía electrónica y PCR cualitativo y/o cuantitativo. Estos métodos detectan la presencia del virus, pero no establecen el diagnóstico de nefropatía por BK el cual se debe hacer mediante biopsia renal. No existe actualmente tratamiento antiviral específico para este agente, y el manejo recomendado es reducción en la intensidad de la inmunosupresión.^{6,12,13}

- **Trasplante hepático.** El trasplante hepático está asociado a una alta tasa de complicaciones

infecciosas posquirúrgicas, lo cual probablemente se debe a la complejidad técnica del procedimiento quirúrgico y al estado funcional del paciente previo al trasplante. Los factores de riesgo para infecciones posquirúrgicas son la duración prolongada del procedimiento, altos requerimientos transfusionales, así como la realización de una coledocoyeyuno anastomosis en Y Roux.¹⁴ La incidencia reportada de infecciones varía entre 35 a 70% y la mitad de éstas ocurren en las primeras dos semanas postrasplante. El sitio más frecuente de infección en el receptor de un trasplante hepático es el abdomen, la vía biliar y la herida quirúrgica. Los patógenos que más frecuentemente se aíslan en estas infecciones son enterobacterias, *Enterococcus sp.*, *Staphylococcus sp.* y *P. aeruginosa*. Durante el primer mes postrasplante hepático son importantes las infecciones por levaduras que incluyen especies diferentes a *C. albicans* como *C. glabrata* o *C. Krusei* usualmente resistentes a azoles. El uso rutinario de profilaxis con fluconazol parece ser uno de los factores responsables del aumento en la frecuencia de infecciones con este tipo de levaduras. Las infecciones por *Aspergillus sp.* son importantes en este grupo de pacientes con una incidencia entre 1.5 a 4% y una mortalidad reportada de 75 a 100%. Estas infecciones se presentan usualmente más tarde que las in-

fecciones por levaduras, generalmente después del primer mes.^{10,11,15}

En el receptor de trasplante hepático la hepatitis viral recurrente es un problema significativo, ya que la infección por virus B de hepatitis (VHB) y virus C (VHC) son causas frecuentes del trasplante.^{14,16} Los pacientes con VHB y VHC que son sometidos a trasplante hepático tienen un alto riesgo de hepatitis recurrente y los que desarrollan hepatitis viral recurrente en el injerto evolucionan rápidamente a cirrosis. Ochenta por ciento de los receptores de un trasplante hepático por VHB recurrente. Los factores de riesgo que más se han asociado a recurrencia son replicación viral activa y presencia del antígeno HBe, por otro lado, aquellos que se transplantan por hepatitis fulminante o sobreinfección por el virus delta, tienen menor incidencia de recurrencia. Se han propuesto dos estrategias para disminuir la incidencia de recurrencia del VHB, una es la administración de inmunoglobulina del VHB (HBIG), y la otra el uso de antivirales con actividad contra el VHB como son lamivudina y adefovir. Con la utilización de la HBIG se ha reportado una reducción en el riesgo de recurrencia de 79 a 19%. A pesar de estas estrategias hasta 30% de pacientes sin replicación viral activa desarrollan reinfección del injerto. La recurrencia de infección por VHC es aún más problemática, pues hasta 90% de los receptores de trasplante hepático que tenían VHC tienen evidencia de replicación viral postrasplante. De éstos, 75% tienen evidencia de daño hepático y hasta 25% evolucionan a cirrosis dentro de los siguientes cinco años. Los factores de riesgo asociado a recurrencia son el genotipo 1B del VHC, la replicación viral activa pretrasplante, el uso de esteroides y el rechazo agudo. El interferón alfa combinado con ribavirina para el tratamiento de la recurrencia en el injerto ha resultado en respuesta sostenida en un porcentaje de tan sólo 17 a 27% además de que la elevada toxicidad limita su uso. El uso de interferón pegilado para este grupo de pacientes se encuentra en investigación.

- **Trasplante cardiaco.** Las infecciones más frecuentes en los receptores de trasplante cardiaco son las neumonías bacterianas, con una incidencia aproximada de 14 a 28% y una tasa de mortalidad de 23 a 31%.^{2,3,8,17} El periodo de mayor riesgo para el desarrollo de neumonías bacterianas son los primeros tres meses, después la incidencia disminuye sustancialmente. Las bacterias son responsables de la mayor parte de las neumonías en los tras-

plantados cardiacos, seguidos de virus (CMV), hongos (*Aspergillus*) y *Pneumocystis jiroveci*.

La mediastinitis es una infección exclusiva de pacientes sometidos a trasplantes de corazón, corazón-pulmón y pulmón. Los patógenos más frecuentes responsables de esta infección son los *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis* aunque existen reportes de mediastinitis o de infección de herida quirúrgica esternal causada por patógenos inusuales tales como *Legionella* sp., *Aspergillus* sp. y *Nocardia* sp. La incidencia de mediastinitis varía entre 2.5 a 2.9% y los factores predisponentes son el padecer diabetes mellitus, reintervención quirúrgica y rechazo agudo. El uso de aparatos mecánicos para asistencia ventricular izquierda con fuentes de poder externo se asocian a una mayor incidencia en infecciones fúngicas y bacterianas postrasplante.

El *Toxoplasma gondii* es un patógeno de particular importancia en los receptores de trasplante de corazón, ya que éste puede trasmitirse por medio de parásitos enquistados en el corazón transplantado. El factor de riesgo más importante para el desarrollo de toxoplasmosis en el receptor de trasplante cardiaco es la combinación receptor seronegativo y donador seropositivo. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son la neumonitis necrotizante, miocarditis y encefalitis y el diagnóstico se establece mediante la identificación de taquizoítos en la biopsia endomiocárdica. Demostrar seroconversión puede sugerir el diagnóstico. El uso rutinario de TMP-SMX como profilaxis primaria ha disminuido importantemente la frecuencia de esta infección. Las pruebas de PCR se han evaluado recientemente para establecer el diagnóstico y guiar la terapia anticipada en contra de este parásito.

Se ha reportado la reactivación de la enfermedad de Chagas en pacientes transplantados por miocardiopatía secundaria a esta enfermedad. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son fiebre, miocarditis y lesiones cutáneas. Estos pacientes responden adecuadamente a tratamiento médico.³

- **Trasplante de pulmón y de corazón-pulmón.** La sobrevida de los receptores de trasplante de pulmón ha mejorado significativamente; 74, 65 y 47% de los pacientes se encuentran vivos al primero, segundo y quinto año postrasplante, respectivamente.^{3,7,8} Si bien estas cifras son aún desalentadoras al compararlas con el trasplante de otros órganos sólidos, esta mejoría se debe en su mayor parte a una mejor técnica quirúrgica y de

preservación del injerto. Las infecciones de los receptores de trasplante de corazón-pulmón son similares a las descritas para los receptores de trasplante de corazón, sin embargo, en éstos la incidencia de infecciones es mayor y suele ser más severa.^{2,8} La incidencia de aspergilosis pulmonar es mayor en los receptores de trasplante de pulmón y corazón-pulmón, que la reportada para cualquier otro grupo de receptores de trasplante de órganos sólidos.¹¹ La aspergilosis tráqueo-bronquial, una forma de aspergilosis confinada a la vía aérea y menos agresiva que la aspergilosis pulmonar invasiva se presenta exclusivamente en este grupo de riesgo.³ Se ha propuesto el uso de voriconazol profiláctico en pacientes sometidos a este tipo de trasplante, sin embargo, aún no existen estudios que validen esta estrategia.

El éxito del trasplante pulmonar se ha visto comprometido principalmente por la alta incidencia de rechazo, condicionado por infecciones de repetición, especialmente de tipo viral. Las complicaciones infecciosas son frecuentes en el trasplante pulmonar y hasta 50% de la mortalidad es atribuible a una infección.^{3,7} El sitio más frecuente de infección son las vías respiratorias. Esta vulnerabilidad exagerada a infecciones está condicionada por varios factores tales como disfunción mucociliar, disminución en el drenaje linfático y ausencia del reflejo tusígeno. Hasta 65% de los pacientes desarrollan eventualmente bronquiolitis obliterante, que es la principal manifestación de rechazo tardío, estos pacientes frecuentemente se encuentran colonizados por *P. aeruginosa* y *Enterobacter sp.* Otro de los factores que condiciona esta alta incidencia de infecciones es que la mayor parte de los donadores de pulmón o de corazón-pulmón se encuentran intubados en los días previos al trasplante y en una unidad de terapia intensiva, por lo cual la probabilidad de colonización, por microorganismos resistentes, de las vías aéreas es muy alta.⁸ La profilaxis antimicrobiana dirigida contra gérmenes nosocomiales parece disminuir la incidencia de estas infecciones.

- **Trasplante de páncreas.** El trasplante de páncreas se realiza principalmente en pacientes diabéticos que requieren trasplante renal y se lleva a cabo en forma simultánea el trasplante de riñón y de páncreas. La sobrevida del trasplante es similar a la del trasplante renal, sin embargo, la incidencia de infecciones es mucho mayor en este grupo. Los receptores de trasplante de

páncreas tienen una mayor incidencia de infecciones de herida quirúrgica, de infección por CMV y de infecciones fúngicas al compararlos con los trasplantados renales.^{3,18}

- **Trasplante de intestino delgado.** El trasplante de intestino delgado se considera aún en los estadios iniciales, se realizan aproximadamente 100 trasplantes anualmente y son pocos los centros que los realizan. La incidencia de infecciones en este grupo es la más alta que la reportada para cualquier otro grupo de receptores de órganos sólidos, alcanzó una frecuencia mayor a 90%. Las infecciones bacterianas intraabdominales son las más frecuentes, seguidas de bacteremias por microorganismos del tracto gastrointestinal. El órgano transplantado parece tener una mayor susceptibilidad a la infección recurrente por CMV, esto a pesar de un adecuado tratamiento antiviral.^{3,19} La enfermedad linfoproliferativa postrasplante asociada a VEB, es un problema frecuente en esta población, afectando hasta a 11% de los trasplantados.²⁰

Agentes etiológicos en pacientes sometidos a TOS

- **Infecciones bacterianas.** Como ya se discutió previamente, la gran mayoría de infecciones bacterianas en los receptores de TOS ocurren durante el primer mes postrasplante. Estas infecciones frecuentemente involucran la herida quirúrgica o el injerto en sí y los factores de riesgo lo constituyen el procedimiento quirúrgico, aunado a un aumento en el riesgo de infecciones nosocomiales. La colitis por *C. difficile* es común en todos estos pacientes. Las bacteremias son frecuentes en los receptores de TOS, los sitios que más frecuentemente originan una bacteremia son el pulmón, las vías urinarias, el abdomen (incluyendo la vía biliar), tejidos blandos y catéteres, sin embargo, el sitio más frecuente en los receptores de TOS es el sitio del trasplante. La mortalidad asociada a bacteremias en TOS es de 23%.^{1,3,4}
- **Legionella sp.** En TOS la infección por *Legionella* típicamente se presenta como neumonitis y puede ocurrir en cualquier periodo posterior al trasplante. El trasplante de pulmón y de corazón-pulmón^{7,8} son los que más frecuentemente se asocian a esta infección, sin embargo, puede afectar a cualquiera de los otros grupos de TOS, por su localización en depósitos de agua potable. El diagnóstico se establece mediante el aislamiento

miento de la *Legionella sp.* en expectoración, que requiere medios de cultivo especiales. La detección del antígeno de *Legionella sp.* en lavado bronquioalveolar por inmunofluorescencia es otro método útil, así como la detección en orina por aglutinación. El tratamiento de elección son los macrólidos por al menos 21 días, de éstos se prefiere a la azitromicina por ser la que menos afecta los niveles de ciclosporina. Las nuevas quinolonas como moxifloxacina, gatifloxacina o levofloxacina son otra opción de tratamiento.¹

- ***Nocardia sp.*** La infección por *Nocardia sp.* se manifiesta típicamente por neumonía o abscesos cerebrales. Históricamente la frecuencia de esta infección en TOS era alta, particularmente en trasplantados renales. Desde la introducción de la ciclosporina y otros agentes ahorradores de esteroides la frecuencia de esta infección ha disminuido. Se presume que el uso de TMP-SMX como profilaxis primaria también ha contribuido a la disminución en la incidencia de esta infección.^{4,15} Actualmente los factores de riesgo para el desarrollo de nocardiosis son múltiples episodios de rechazo, el uso de altas dosis de esteroides y la uremia. Las manifestaciones pulmonares de esta infección incluyen infiltrados reticulonodulares, lesiones cavitadas, abscesos, infiltrados lobares y empiema. Hasta 45% de los pacientes desarrollan afección a nivel del sistema nervioso central (SNC), la cual puede manifestarse como meningitis o abscesos cerebrales. El diagnóstico definitivo se establece mediante el cultivo, sin embargo, el observar microorganismos ramificados parcialmente ácido alcohol resistentes o grampositivos en cortes histológicos sugieren el diagnóstico. El tratamiento requiere cursos prolongados (mínimo 3-4 semanas) de TMP-SMX. Se han reportado cepas resistentes, por lo cual se sugiere realizar siempre pruebas de sensibilidad.^{1,3}
- ***Listeria sp.*** *L. monocytogenes* es el patógeno más frecuente responsable de infecciones del SNC en receptores de TOS.¹ La infección se adquiere posterior a la ingesta de alimentos contaminados. La afección más frecuente es la meníngea, pero ésta puede manifestarse por meningoencefalitis, encefalitis, romboencefalitis y abscesos cerebrales.³ En los pacientes con meningitis las alteraciones del líquido cefalorraquídeo (LCR) más frecuentes son la pleocitosis neutrofílica y la hipoglucorraquia. Se pueden observar bacilos grampositivos en la tinción de Gram hasta en 40% de los casos. Los cultivos de sangre son positivos en la mayoría de los pacientes y a todos

los pacientes con bacteremia por *Listeria sp.* se les debe buscar intencionadamente la afección al SNC aun en ausencia de síntomas neurológicos, ya que la mortalidad es mucho mayor en estos casos. El tratamiento de elección es la terapia combinada con ampicilina y gentamicina y se requiere un mínimo de tres semanas de tratamiento. El TMP-SMX es una alternativa útil. El uso de TMP-SMX como profilaxis primaria ha disminuido importantemente la incidencia de esta infección en este grupo de pacientes.^{1,3,4}

Infecciones micóticas

En general, las infecciones por especies de *Candida sp.* y *Aspergillus sp.* son responsables de 80% de todas las infecciones micóticas en pacientes sometidos a TOS. Otros patógenos importantes son *C. neoformans*, *P. jiroveci*, zigomicetos y los hongos dimórficos como *Histoplasma sp.* y *Coccidioides sp.* Más recientemente se ha visto un aumento en la frecuencia de infecciones por hongos filamentosos diferentes a *Aspergillus*.^{1,3} La mortalidad asociada a las infecciones fúngicas es significativa, posiblemente debido a lo difícil que es establecer el diagnóstico temprano y a la limitada eficacia de los fármacos antifúngicos disponibles actualmente.

- ***Candida sp.*** La infección por *Candida sp.* representa la mayoría de las infecciones por hongos en los TOS. *C. albicans* es el agente causal más común de enfermedad invasiva, sin embargo, se ha descrito infección por muchas otras especies de *Candida sp.* Los factores de riesgo para enfermedad invasiva son disfunción de la inmunidad celular, diabetes mellitus, el uso de antibióticos, los catéteres intravasculares, la sonda de Foley y el antecedente de cirugía gastrointestinal. La infección por *Candida sp.* en TOS se ha descrito en casi cualquier sitio y la enfermedad diseminada es frecuente. El sitio de infección más común depende del tipo del sitio del trasplante. El tratamiento varía de acuerdo con el sitio de afección y la especie de *Candida sp.*^{1,15,21}
- ***Aspergillus sp.*** La incidencia de infección por este hongo es muy alta en receptores de trasplante de pulmón o de corazón-pulmón, más recientemente se ha descrito con más frecuencia en receptores de trasplante de hígado.^{7,8,14} En los últimos años la incidencia de aspergilosis de presentación tardía ha aumentado.¹¹ Los factores de riesgo para esta infección en los trasplantes que no involucran pulmón son la neutropenia, el re-

trasplante, la insuficiencia renal, dosis altas de inmunosupresores y en forma muy importante, la infección concomitante por CMV. La afección más frecuente es la pulmonar en todos los pacientes, pero la enfermedad diseminada no es rara. Aun cuando la colonización de la vía aérea por *Aspergillus sp.* no es infrecuente en todos los receptores de TOS, el aislamiento de *Aspergillus sp.* en expectoración o lavado bronqueoalveolar, aunado a lesiones pulmonares es altamente sugestivo de enfermedad pulmonar invasiva por *Aspergillus sp.*^{1,11,21} La detección del antígeno galactomanano por ELISA y la PCR para secuencias de DNA de *Aspergillus sp.* puede complementar el diagnóstico, sin embargo, la especificidad de estas pruebas es aún baja.³

- ***Cryptococcus neoformans*.** La incidencia de la infección por *C. neoformans* ha aumentado significativamente en los últimos años. La infección se presenta casi exclusivamente en el tercer periodo postrasplante (después de seis meses). La meningitis subaguda es la forma más común de presentación, aunque se ha descrito la enfermedad pulmonar y cutánea. La afección pulmonar puede coexistir hasta en 40% de los casos. La punción lumbar característicamente presenta presiones de apertura elevadas, con pleocitosis linfocítica, hipoglucorraquia e hiperproteinorraquia. La tinta china es positiva en 40 a 50% de los casos. El diagnóstico se establece mediante el cultivo del LCR, biopsia pulmonar o biopsia de piel. La detección del antígeno de *C. neoformans* en suero o LCR es una prueba diagnóstica rápida que puede ser utilizada mientras se obtiene el resultado del cultivo. A todos los pacientes con evidencia de infección no neurológica se les debe realizar punción lumbar. El uso combinado de anfotericina B y 5-flucitosina por seis semanas es el tratamiento de elección seguido de fluconazol para mantenimiento.^{1,3,21}
- ***Micosis endémicas*.** La infección primaria y por reactivación por *Histoplasma capsulatum* y *Coccidioides immitis* se ha descrito en receptores de TOS, esta última suele ocurrir durante los primeros seis meses postrasplante en el periodo de mayor inmunosupresión. La incidencia de *Histoplasmosis* en receptores de TOS en áreas endémicas es de hasta 2.1%. La enfermedad diseminada es la forma más frecuente de presentación, y usualmente se presenta como una enfermedad subaguda. La fiebre, diaforesis y tos crónica son las formas más frecuentes de presentación. Hasta 50% tiene afección pulmonar al momento del

diagnóstico. Las lesiones cutáneas y orales no son infrecuentes. Puede haber hepatosplenomegalia, citopenias y/o adenopatías. El diagnóstico se establece mediante el examen histopatológico de los tejidos afectados y/o cultivo. La detección de antígeno de histoplasma es útil para el diagnóstico ante un cuadro característico.^{1,3}

La infección por *C. immitis* se ha reportado hasta en 7% de receptores renales en sitios de alta endemidad y en 4.5% de receptores de trasplante cardiaco. La forma más frecuente de presentación es la afección pulmonar, pero se ha descrito la enfermedad diseminada con una mortalidad mayor a 50%.^{1,3,21} El diagnóstico se establece mediante el examen histopatológico del tejido o mediante el cultivo. Se ha sugerido el escrutinio rutinario de todos los pacientes candidatos a TOS para *Histoplasma sp.* y *Coccidioides sp.* en sitios de alta endemidad para estas infecciones y en aquellos con evidencia de infección se ha utilizado profilaxis secundaria con itraconazol con buenos resultados.

- ***Zigomicetos*.** La incidencia de zigomicosis ha disminuido importantemente en los receptores de TOS, se desconoce la razón para esta disminución. La presentación más frecuente es la rinocefábral, aunque se ha descrito afección pulmonar, cutánea y gastrointestinal. El microorganismo causal más frecuentemente reportado es *Rhizopus sp.*, aunque existen reportes de infección por otros zigomicetos mucorales. Los factores de riesgo reconocidos son aumento en la inmunosupresión y la diabetes mellitus. El diagnóstico de esta infección se establece mediante el aislamiento en cultivo o mediante el examen histopatológico. El pronóstico de estos pacientes es malo a pesar del tratamiento.^{1,21}
- ***Pneumocistosis*.** El uso rutinario de TMP-SMX como profilaxis primaria ha disminuido importantemente la incidencia de la infección por *P. jiroveci*.^{4,22} Previo a la profilaxis antimicrobiana la incidencia de esta infección era de 10% en todos los receptores de TOS. Actualmente esta infección sólo se ha descrito en aquellos en quienes no se utilizó profilaxis con TMP-SMX y la gran mayoría se presentan durante los primeros seis meses postrasplante. Aquellos que la desarrollan más tarde son los que requieren dosis altas de inmunosupresores debido a rechazo crónico. Se ha sugerido que el uso del TMP-SMX profiláctico se reinicie o se continúe en pacientes con rechazo crónico. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son disnea, tos

seca y fiebre. La hipoxemia es frecuente y en la radiografía de tórax típicamente se observa un infiltrado intersticial bilateral, aunque se ha descrito casi cualquier alteración radiológica. El diagnóstico frecuentemente requiere la realización de un lavado bronqueoalveolar. Los microorganismos pueden observarse mediante el uso de tinciones de plata o visualización directa de anticuerpos monoclonales con inmunofluorescencia. La detección mediante PCR en tiempo real se ha descrito para otros grupos de alto riesgo, con un incremento significativo en la sensibilidad y especificidad. El tratamiento de elección es el TMP-SMX durante al menos tres semanas.¹

Infecciones micobacterianas

M. tuberculosis es un problema infeccioso frecuente en receptores de TOS sobre todo en sitios donde la enfermedad es endémica. La enfermedad por reactivación es la forma más frecuente, aunque también puede ocurrir en infección primaria. La enfermedad por *M. tuberculosis* se presenta usualmente en el período tardío postrasplante y hasta en 70% con afección pulmonar. Puede afectar cualquier órgano aunque el riesgo de enfermedad diseminada es 40 veces mayor que en la población general.^{1,23} La utilidad de la intradermorreacción en el diagnóstico es limitada, pues frecuentemente hay anergia. El diagnóstico debe establecerse mediante el aislamiento en cultivo de secreciones respiratorias o del tejido afectado. El uso de medicamentos antituberculosos se dificulta por la toxicidad e interacciones farmacológicas. La rifampicina induce el metabolismo hepático de los inhibidores de la calcineurina y de los corticosteroides. Los esquemas de tratamiento que no incluyen rifampicina probablemente no tienen la misma eficacia y requieren tiempos de tratamiento más prolongados.¹ El uso de profilaxis con isoniazida puede reducir el riesgo en los pacientes que previo al trasplante tengan un PPD mayor a 5 mm, a los contactos de enfermos con tuberculosis pulmonar, aquellos con evidencia radiológica de enfermedad pulmonar antigua por tuberculosis y aquellos que tengan antecedente de tuberculosis mal tratada y que se descartó enfermedad activa.^{1,22}

Las infecciones por micobacterias no tuberculosas también pueden ocurrir en los pacientes con TOS. La forma más frecuente de presentación es la infección cutánea. Existen reportes de infección por *M. chelonei*, *M. fortuitum*, *M. marinum* y *M. xenopi*. La infección por el complejo *M. avium* (MAC) y por

M. kansasii se presenta más frecuente con afección pulmonar. El tratamiento debe estar dirigido mediante pruebas de susceptibilidad.¹

Infecciones virales

Las infecciones virales son una causa importante de morbilidad y mortalidad en el receptor de TOS. En el cuadro 2 se mencionan los virus más frecuentes que causan enfermedad en sujetos con TOS, así como el tiempo de presentación y características clínicas más comunes. Los virus de la familia *Herpetoviridae* son patógenos frecuentes en distintas etapas postrasplante. La enfermedad producida por estos virus usualmente es por reactivación aunque la infección primaria ocurre y usualmente es más severa.³

- **Virus varicela zoster.** La infección por el VVZ se ha reportado en 7 a 18% de los receptores de TOS, durante el primer año postrasplante.³ Puede presentarse como enfermedad localizada, diseminada y/o visceral. La primoinfección se manifiesta como varicela, usualmente con complicaciones como hepatitis, encefalitis, pneumonitis o enfermedad diseminada.^{1,3} La enfermedad localizada puede tratarse con valaciclovir o famaciclovir. En pacientes con enfermedad diseminada o visceral es preferible usar aciclovir IV. El escrutinio de pacientes de alto riesgo de primoinfección mediante la determinación de serología pretrasplante, se debe realizar rutinariamente.^{1,22} A aquellos pacientes con alto riesgo de primoinfección por el VVZ deben vacunarse, aunque su efectividad en este contexto no ha sido evaluada. Los receptores de TOS que se hayan expuesto a un caso de varicela pueden beneficiarse de la administración de inmunoglobulina de varicela zoster (VZIG), durante las siguientes 96 horas postexposición.³
- **Citomegalovirus.** El agente infeccioso de mayor importancia en los receptores de TOS es el CMV.^{1,3,4,24,25} La seroprevalencia de anticuerpos anti-CMV en adultos en la población general es de 80 a 90% y hasta 50 a 75% de los receptores de TOS tienen evidencia de infección activa por CMV durante el primer año postrasplante.^{24,25} El riesgo de desarrollar evidencia clínica de enfermedad depende de la interacción entre los inmunosupresores, la viremia y el estado de inmunidad específica contra el virus previo al trasplante. De acuerdo con el estado de inmunidad previa, la infección por CMV puede clasificarse en: infección primaria, infección secundaria (reactivación) y sobreinfección. En la infección primaria el donador es seropositivo

para CMV y el receptor es seronegativo (D+/R-). La infección se adquiere en estos casos del injerto infectado o menos frecuentemente, de productos sanguíneos. El riesgo de desarrollar enfermedad por CMV en este grupo de pacientes es de 50 a 65%. La infección por reactivación resulta de una infección latente por CMV en un paciente seropositivo para CMV, el cual se encuentra inmunosuprimido posterior al trasplante (D+/R+)(D/R+). La incidencia de enfermedad por CMV en este subgrupo de pacientes es de 15 a 20% aunque la enfermedad severa es menos común que en el grupo de primoinfección. En la sobreinfección, ambos, el donador y el receptor, son seropositivos para CMV (D+/R+), pero el virus que se reactiva posterior al trasplante pertenece al donador. La incidencia de infección sintomática en este subgrupo es aproximadamente de 30%.^{24,25} Además del estado de inmunidad específica contra CMV existen otros factores de riesgo para la reactivación o el desarrollo de enfermedad posterior al TOS. Algunos de los factores de riesgo que más se han asociado a la reactivación son el rechazo del injerto, el uso de agentes biológicos como OKT3, globulina antitimocito (ATG), globulinas antilinfocitos (ALGs), las coinfecciones virales con HHV-6 y HHV-7 y stress en el enfermo crítico.^{1,25}

- **Síndromes clínicos.** La infección activa por CMV se define como el aislamiento de CMV o la detección de partículas virales (proteínas o ácidos nucleicos) en cualquier fluido corporal o tejido. La determinación de infección por CMV se puede realizar mediante detección de viremia de CMV (mediante cultivo convencional o shell-vial), antigenemia (detección del antígeno pp65 del CMV en leucocitos), DNAemia (detección de DNA de CMV en plasma, sangre total o leucocitos de sangre periférica) y RNAemia (detección de RNA de CMV en sangre). La serología para CMV, como se mencionó previamente, es útil para estratificar a los pacientes de acuerdo con el riesgo de desarrollo de enfermedad por CMV, pero no se considera útil para el diagnóstico de infección activa por CMV.^{3,25} La infección por CMV puede ser asintomática o sintomática, además esta última puede subdividirse en infección con o sin afección de órganos. La infección sintomática constituye lo que ahora se denomina efectos directos de la infección por CMV (síndrome viral, hepatitis, infección gastrointestinal, encefalitis, neumonitis, nefritis y retinitis).^{1,3,4,25}

Ahora se sabe que la infección por CMV produce efectos indirectos como disfunción o rechazo del

injerto, aumento en la frecuencia de infecciones bacterianas y fúngicas (sobre todo aspergilosis),^{11,25} aumento en la frecuencia de enfermedad linfoproliferativa postrasplante inducida por VEB (ELPT), interacciones con los B-herpesvirus, aumento en la progresión o severidad de la infección por HCV, ateroesclerosis acelerada y aumento en la mortalidad.^{20,25}

El tratamiento de la infección sintomática por CMV requiere el uso de antivirales tales como ganciclovir, valganciclovir, foscarnet y cidofovir. El ganciclovir intravenoso (o la prodroga valganciclovir) es el fármaco más utilizado a dosis de 5 mg/kg dos veces al día. La duración óptima del tratamiento se desconoce y actualmente se recomienda que ésta se guíe mediante carga viral o antigenemia. El ganciclovir vía oral se absorbe pobremente, por lo cual no debe utilizarse para el tratamiento de infección activa por CMV. El valganciclovir, que es una prodroga del ganciclovir, tiene una biodisponibilidad diez veces mayor que el ganciclovir oral y alcanza niveles séricos de ganciclovir comparables a los alcanzados con el uso de ganciclovir intravenoso.^{22,24,25} En pacientes con infección por VIH se ha probado que el tratamiento con valganciclovir es tan efectivo para enfermedad por CMV como el tratamiento con ganciclovir intravenoso. Se debe considerar la posibilidad de resistencia viral en pacientes con una pobre respuesta clínica o excreción viral persistente durante el tratamiento. Los factores de riesgo para el desarrollo de resistencia son infección primaria, infección recurrente, carga viral elevada, dosis o duración subóptima y dosis altas de inmunosupresores. Una carga viral ascendente después de cinco días de tratamiento establece el diagnóstico de resistencia. El foscarnet se ha reservado para pacientes con intolerancia al ganciclovir, falla al tratamiento o sospecha de CMV resistente. El foscarnet se administra a dosis de 60 mg/kg cada ocho horas, los efectos adversos más frecuentes son nefrotoxicidad, anemia, trastornos del fósforo y calcio, náusea, vómito y crisis convulsivas. La resistencia a foscarnet también se ha descrito. El cidofovir es otro fármaco útil en el tratamiento de CMV resistente, sin embargo, la elevada frecuencia de nefrotoxicidad ha limitado su uso.²⁴

- **Prevención de infección y enfermedad por CMV. Profilaxis universal vs. tratamiento anticipado.** La prevención es la parte más importante del control de la infección por CMV. Las medidas preventivas más utilizadas son el

uso de productos sanguíneos filtrados o de donadores seronegativos para CMV, inmunización pasiva con inmunoglobulina, la profilaxis antiviral y el tratamiento anticipado.^{22,25} La profilaxis antiviral consiste en la administración de una droga antiviral a todos los pacientes o por lo menos a los de alto riesgo. La terapia anticipada consiste en la administración de una droga antiviral sólo cuando existe evidencia de replicación viral antes de que se desarrollen manifestaciones clínicas. La profilaxis dirigida que se considera una variante de la terapia anticipada y consiste en la administración de drogas antivirales únicamente durante los eventos que se han asociado a una alta incidencia de reactivación de la infección por CMV, como son la administración de OKT3, ATG y ALG. Debido al elevado costo del monitoreo continuo que requiere la terapia anticipada y la alta frecuencia de infección sintomática en los receptores de donadores positivos (D+/R-), este subgrupo de pacientes es el que más se ha beneficiado de la profilaxis primaria.²⁴⁻²⁶ Los inconvenientes de este abordaje son la aparición tardía de enfermedad por CMV y el desarrollo de resistencia a ganciclovir. Sin embargo, el uso de profilaxis primaria en este subgrupo de pacientes, consistentemente ha disminuido la frecuencia y severidad de la infección sintomática.²⁶ Las drogas que se han utilizado con este fin son valganciclovir, ganciclovir intravenoso o vía oral, aciclovir oral y valaciclovir.²⁵ El valganciclovir parece ser superior que cualquiera de las otras opciones terapéuticas, ya que éste, a diferencia del ganciclovir oral, alcanza niveles séricos de ganciclovir adecuados, lo cual disminuye la probabilidad del desarrollo de resistencia viral. No tiene el inconveniente de la administración parenteral, como el ganciclovir intravenoso. Su actividad contra CMV es mayor que la del aciclovir y valaciclovir, aunque ambos han probado disminuir el riesgo de la infección sintomática por CMV. La terapia anticipada requiere de la detección temprana, mediante la monitorización rutinaria postrasplante de reactivación o primoinfección por CMV, antes que se presenten las manifestaciones clínicas.^{22,25} El éxito de esta terapia depende del método utilizado para la detección de infección activa por CMV. Los métodos de detección de ácidos nucleicos y antigenemia tienen mejor sensibilidad que los métodos tradicionales de cultivo viral y detectan la infección en forma temprana, por lo cual se consideran los métodos de elección para la detección de reactivación

o primoinfección.^{3,25} El tratamiento de elección para la terapia anticipada son el ganciclovir intravenoso o el valganciclovir. La principal ventaja de la terapia anticipada es que sólo aquellos pacientes que se benefician más del uso de antivirales los reciben. El inconveniente desde el punto de vista teórico de esta práctica es que no se evitan los efectos indirectos del CMV.^{24,25} Un estudio reciente realizado en nuestro centro no mostró algún efecto deletéreo sobre la función renal en pacientes con replicación viral sometidos a tratamiento anticipado.²⁷ La profilaxis dirigida es aquella que se administra a los pacientes que reciben OKT3, ATG y ALG, durante su administración. Una dosis única de ganciclovir intravenoso durante la administración de los anticuerpos disminuye la incidencia de enfermedad por CMV en 50%.^{22,24,25}

REFERENCIAS

1. Simon DM, Levin S. Infectious complications of solid organ transplantations. *Infec Dis Clin North Am* 2001; 15: 521.
2. Kirklin JK, Naftel DC, Bourge RC, et al. Evolving trends in risk profiles and causes of death after heart transplantation: A ten year multi-institutional study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 881.
3. Dummer JS. Infectious in solid organ transplant recipients. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds.). *Principles and practice of infectious diseases*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005, p. 3501-12.
4. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipient. *N Engl J Med* 1998; 338: 1741.
5. Gottesdiener KM. Transplanted infections: Donor-to-host transmission with the allograft. *Ann Intern Med* 1989; 110: 1001.
6. Rubin RH, Tolkkoff-Rubin NE. Risks and epidemiology of infections after renal transplantation. In: Bowden RA, Ljungman P, Paya CV (Eds.). *Transplant Infections*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003, p. 99-119.
7. Maurer JR, Tullius E, Grossman RF, et al. Infectious complications following lung transplantation. *Chest* 1992; 101: 1056.
8. Gavalda J, Román A, Pahissa A. Risks and epidemiology of infections after lung or heart-lung transplantation. In: Bowden RA, Ljungman P, Paya CV (Eds.). *Transplant infections*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2003, p. 63-85.
9. Soave R. Prophylaxis strategies for solid-organ transplantation. *Clin Infect Dis* 2001; 33(Suppl 1): S26.
10. Singh N. Impact of current transplantation practices on the changing epidemiology of infections in transplant recipients. *Lan Infect Dis* 2003; 3(3):156.
11. Singh N, Paterson DL. Aspergillus infections in transplants recipients. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18(1): 44.
12. Kwak EJ, Vilchez RA, Randhawa P, et al. Pathogenesis and management of poliomavirus infection in transplant patients. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 1081.
13. Snydman D. Epidemiology of infections after solid organ transplantation. *Clin Infec Dis* 2001; 33(Suppl. 1): S5.
14. Kwak EJ, Kusme S. Risks and epidemiology of infections after Liver transplantation. In: Bowden RA, Ljungman P, Paya CV (Eds.). *Transplant Infections*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003, p. 120-31.

15. Avery RK. Prophylactic strategies before solid organ transplantation. *Curr Op Infect Dis* 2004; 17: 353.
16. Rodríguez-Luna H, Douglas DD. Natural history of hepatitis C following liver transplantation. *Curr Op Infect Dis* 2004; 17: 363.
17. Keay S. Risks and epidemiology of infections after heart transplantation. In: Bowden RA, Ljungman P, Paya CV (Eds.). *Transplant infections*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003, p. 51-62.
18. Humar A, Humar A. Risks and epidemiology of infections after pancreas or kidney-pancreas transplantation. In: Bowden RA, Ljungman P, Paya CV (Eds.). *Transplant Infections*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003, p. 86-98.
19. Reyes J, Green M. Risks and epidemiology of infections after intestinal transplantation. In: Bowden RA, Ljungman P, Paya CV (Eds.). *Transplant Infections*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003, p. 132-9.
20. Preiksaitis J, Keay S. Diagnosis and management of postransplant lymphoproliferative disorder in solid-organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001; 33(Suppl. 1): S38.
21. Singh N. Fungal infections in the recipients of solid organ transplantation. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17(1): 113.
22. Dummer JS. Risk factors and approaches to infections in transplant recipients. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds.). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005, p. 3476-86.
23. Singh N, Paterson DL. *Mycobacterium tuberculosis* infection in solid organ transplant recipients: Impact and implications for management. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1266.
24. Pereyra F, Rubin RH. Prevention and treatment of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Curr Op Infect Dis* 2004; 17: 357.
25. Paya C, Razonable RR. Cytomegalovirus infection after solid organ transplantation. In: Bowden RA, Ljungman P, Paya CV (Eds.). *Transplant infections*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003, p. 298-325.
26. Taber DJ, Ashcraft E, Baillie GM. Valganciclovir prophylaxis in patients at high risk for the development of cytomegalovirus disease. *Trans Infect Dis* 2004; 6: 101.
27. Mayorga H, Gonzalez Michaca L, Cuellar JV, et al. CMV antigenemia is not associated with adverse graft outcome or CMV disease in intermediate risk transplant recipients. P 806 XX International congress of the transplantation society September 2004.

Reimpresos:

Dr. Juan G. Sierra-Madero

Departamento de Infectología.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán
Vasco de Quiroga 15, Tlalpan,
14000, México, D.F.
Tel.: 55-5655-9675
Correo electrónico: jsierra@quetzal.innsz.mx