

Reactivación de infecciones en receptores de trasplantes

René Bourlon Cuéllar,* Claudia Vargas Domínguez**

RESUMEN

Para que un trasplante de órganos sea exitoso, es muy importante superar el rechazo y las infecciones; por lo tanto, debe hacerse una evaluación cuidadosa tanto del receptor como del donador, que incluya la historia clínica completa con posibles exposiciones a enfermedades poco comunes, como la rabia. Se deben tomar en cuenta las infecciones que pueden iniciarse en las diferentes etapas del estado posttrasplante, para dar el tratamiento antibiótico profiláctico, terapéutico o de erradicación adecuado. En este artículo se hace una revisión de la evaluación previa, así como del riesgo de infección, los diferentes tipos de infecciones y los tratamientos a seguir.

Palabras clave: infecciones, antibióticos, riesgo de infección, exposición.

ABSTRACT

For a successful transplant, there are two very important factors: rejection and infections. In order to make a transplant, first, it is necessary to make careful evaluations of the donor and the recipient, including a complete medical history with possible exposure to uncommon diseases like rabies. It would take in care the type of infections, that can developed in different time of the postransplant status, to provide the adequate prophylactic, therapeutic or eradication treatment. This paper makes a review of evaluation, the infection risk, different kind of infections and treatment to provide.

Key words: infections, antibiotics, infection risk, exposure.

Para que un trasplante de órganos sea exitoso, nunca deben perderse de vista dos factores de suma importancia: el rechazo y las infecciones.

Las infecciones constituyen una de las principales causas de rechazo del órgano transplantado, ya sea por adquisición posterior al trasplante, o bien por la reactivación de una infección preexistente. Por este motivo se deben valorar minuciosamente los siguientes factores:

- a) Estado inmunológico del receptor.
- b) Antecedente de enfermedades infecciosas del donador, así como tratamiento y seguimiento de las mismas, ya que el receptor puede experimentar padecimientos poco comunes que pongan en riesgo su vida, como la rabia, que es mortal en todos los casos.

c) Llevar a cabo una estrategia óptima en los pacientes transplantados, constituida por terapia inmunosupresora y tratamiento antibiótico adecuado.¹

Lo anterior nos lleva considerar lo importante que es individualizar el escrutinio de cada donador y de cada receptor, analizando sus antecedentes, ya que pudieron haber padecido enfermedades que, por no ser comunes, escapan al diagnóstico.

EVALUACIÓN DEL DONADOR Y DEL RECEPTOR

La evaluación que se realiza, tanto al donador como al receptor, antes del trasplante, es el punto clave para decidir la estrategia a seguir, ya que ayuda a definir y a prevenir los riesgos de ambas partes y, en consecuencia, a determinar el tratamiento antibiótico previo y posterior al trasplante. Esta evaluación debe incluir lo siguiente:

- Examen minucioso del donador vivo o cadáverico.
- Examen médico minucioso del receptor.
- Historia de enfermedades infecciosas del donador y del receptor.
- Alergias del donador y del receptor.

* Profesor adjunto, curso de medicina interna.
** Residente del segundo año de medicina interna. Hospital Ángeles del Pedregal.

Correspondencia: Dr. René Bourlon Cuéllar, Hospital Ángeles del Pedregal, Camino a Santa Teresa 1055, colonia Héroes de Paderna, CP 14000, México, DF.

Recibido: enero, 2006. Aceptado: marzo, 2006.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

- Evaluación dental completa.
- Radiografía de tórax para descartar procesos neumónicos o datos sugerentes de tuberculosis, ya sea activa o latente.
- Prueba del PPD. En pacientes con insuficiencia renal o hepática puede dar falsos negativos.
- Pruebas serológicas para virus de la hepatitis B y C, y VIH. La existencia del VIH es contraindicación absoluta de trasplante.
- Registro cuidadoso de las inmunizaciones que ha recibido el receptor, como hepatitis B (sobre todo en el caso de trasplante hepático), tétanos, pneumovax, influenza, etc.
- Pruebas para tuberculosis, histoplasmosis, coccidioidomycosis, etc. Los pacientes seronegativos para la varicela deberán aplicarse la vacuna antes del trasplante. Los que tienen prueba de tuberculina positiva están en riesgo de que se reactive la enfermedad durante el periodo de inmunosupresión. La incidencia de tuberculosis postrasplante en el mundo es de 0.8%. El riesgo de reactivación de las mismas aumenta en personas con antecedentes de tuberculosis activa, radiografías pulmonares que muestran anomalías y exposición a sujetos con tuberculosis confirmada. El tratamiento con isoniacida se indica a pacientes con radiografía de tórax que muestra granulomas o infección activa, aunque la prueba dermatológica sea negativa.
- Considerar pruebas serológicas de enfermedades poco frecuentes, como la rabia, ya que existen reportes de pacientes canadienses que tuvieron rabia tres semanas después del trasplante de un órgano sólido (dos renales y uno hepático) y fallecieron por encefalitis de origen desconocido. En los estudios histopatológicos se encontraron cuerpos de Negri. Los órganos habían sido tomados del mismo donador, que había sido mordido por un murciélago cuatro semanas antes del trasplante y que murió por una hemorragia subaracnoidea masiva. También se hallaron cuerpos de Negri al realizar la autopsia correspondiente.²

PROGRAMACIÓN POSTRASPLANTE

Los fármacos más usados en la actualidad para evitar el rechazo de órganos son el tacrolimus y la ciclosporina. Los tratamientos inmunosupresores son muy

similares, por eso se ha encontrado un patrón de infecciones semejantes en los trasplantes de órganos sólidos.

Los patrones de infección dependen del tiempo que ha transcurrido desde el trasplante, el cual se ha clasificado en tres etapas: del día 0 al día 30 (primer mes), del primero al sexto mes y después de los seis meses.

Infecciones durante el primer mes

- 90% son infecciones bacterianas o por Candida sp. Por lo general, son nosocomiales y pueden afectar la herida quirúrgica, la vía respiratoria, las vías urinarias y los accesos vasculares.

- El riesgo aumenta con la prolongación de procesos como la intubación, los accesos vasculares y los drenajes. El tratamiento profiláctico puede retrasar este tipo de infecciones.

- El tratamiento inmunosupresor es determinante para establecer el estado inmunológico del paciente.

- Las infecciones en esta etapa pueden ser de tres tipos: a) del donador con enfermedad sistémica (no es común encontrarla, ya que se realizan pruebas serológicas previas); b) del receptor, no tratada adecuadamente, la cual tiene mayor impacto en el tejido transplantado; c) oportunistas, como el *Pneumocystis carinii* y la *Nocardia asteroides*, que no muestran un riesgo nosocomial considerable, ya que no son frecuentes en el primer mes posterior al trasplante. El seguimiento de los cultivos, tanto del donador como del receptor, es una guía para el tratamiento con antibióticos.^{1,2}

Infecciones del primero al sexto mes

Después del primer mes del trasplante, las infecciones son diferentes y se deben principalmente a citomegalovirus, virus de hepatitis B o C, CIH y herpes virus y virus de Epstein Barr.

La conjunción de un estado inmunosuprimido con la infección concomitante causada por virus moduladores, aumenta el riesgo de sufrir alguna infección oportunista.

Infecciones después del sexto mes

Después de los seis meses, las infecciones se pueden dividir en tres categorías:

- Más de 80% evolucionan favorablemente con una mínima terapia inmunosupresora y con buena

función del injerto. Las infecciones son generalmente respiratorias y ocurren en una proporción similar a la población común.

- Un 10% son virales progresivas, causan daño al órgano afectado y aumentan el riesgo de cáncer.

- Del 5 al 10% son infecciones virales crónicas que sufren los pacientes con rechazo crónico al órgano transplantado, debido a la sobreexposición a inmunosupresores, lo que a su vez hace necesario el tratamiento antibiótico prolongado.^{1,2}

RIESGO DE INFECCIÓN

El riesgo de infección es influido por dos factores principales:

- El grado de exposición a los agentes patógenos.
- El grado de susceptibilidad del paciente, determinado por su estado inmunológico en el momento de la exposición.

Grado de exposición: hay que establecer si la exposición ha sido intrahospitalaria o en la comunidad, ya que el origen variará de acuerdo con ese factor.

Si la exposición fue extrahospitalaria, se tratará de virus respiratorios y agentes gastrointestinales, como: *Salmonella*, *Lysteria*, *Campylobacter*; micosis como *Blastomyces e histoplasma*, y otros, como *Mycobacterium tuberculosis* y *Strongiloides*.

Las micosis y las tuberculosis tienen tres patrones de afección, que son: infecciones primarias, reactivación de la enfermedad y reinfección. La forma de manifestación de estos padecimientos es variable y causa confusión, ya que en muchos casos inician con fiebre de origen desconocido, como la enfermedad metastásica o la neumonitis progresiva.

Existen casos, como el de la rabia, que se transmite por el contacto con sangre, saliva o tejidos del animal infectado, cuyo periodo de incubación es muy amplio (de días hasta meses) y puede aparecer más tarde como una afección mortal del sistema nervioso central.

Grado de susceptibilidad: está determinado por el estado inmunológico del paciente, que a su vez depende del tratamiento inmunosupresor (dosis, duración, tipo de medicamentos), del tipo de infección, ya sea activa o no, por virus moduladores como el citomegalovirus, el parvovirus, el Epstein Barr, el de la hepatitis B o C, el

VIH, y de las complicaciones técnicas, como drenajes de colecciones, entre otras.¹⁻³

Infecciones de importancia especial en receptores de trasplantes

Factores predisponentes

- Donadores de órganos con antecedentes de enfermedades infecciosas.
- Infecciones de los receptores en la etapa de pre-trasplante o por exposición a tuberculosis, hepatitis, VIH, citomegalovirus, Epstein Barr, varicela zóster y a enfermedades infecciosas endémicas en el área de residencia.
- Abuso de drogas intravenosas.
- Adquisición de microorganismos en ambiente hospitalario o comunitario.
- Estado inmunológico determinado por los inmunosupresores y la neutropenia conseciente, heridas o dehiscencia de las mismas.
- Alteraciones metabólicas, como insuficiencia hepática, desnutrición, etc.¹⁻³

Patogénesis

Existen varios factores que predisponen al receptor a sufrir infecciones, entre ellos la exposición a antibióticos de amplio espectro que pueden inducir una colonización posterior. En los casos de trasplante de riñón, 80% de las infecciones son bacterianas y se manifiestan como infección de vías urinarias, neumonía, bacteremia primaria, infecciones intraabdominales, superficiales o profundas de las heridas, infección en el sitio de colocación de catéteres, etc.

En el caso de las infecciones pulmonares, éstas son, por lo general, concomitantes con una intubación prolongada, una neuropatía preexistente, atelectasias o reflejo tussígeno disminuido y alteraciones en la función diafragmática.¹⁻³

Infecciones por citomegalovirus

- Es la infección más común en los trasplantes renales.
- Su incidencia aumenta conforme a la edad.
- Produce dos efectos principales: daño al tejido transplantado e infección sistémica sintomática.
- La latencia y la vinculación celular determinan el daño que el virus provoca al paciente.

- La activación de la latencia depende de muchos factores, entre ellos la terapia antilinfocitos —que se da a los receptores de órganos—, la administración de medicamentos citotóxicos y las reacciones sistémicas de inflamación y en contra de la infección. Todo esto contribuye a la activación de citocinas y a la reactivación del virus latente.

- La replicación del virus se relaciona con linfocitos T citotóxicos, de ahí la importancia de los fármacos, ya que si se usan anticuerpos antilinfocitos y medicamentos citotóxicos, se favorece la replicación viral. Los esteroides, la ciclosporina y el tacrolimus facilitan la persistencia de la infección, puesto que disminuyen la respuesta antivírica del huésped.

- El diagnóstico se hace mediante la demostración de la viremia o de la invasión tisular. Existen varias pruebas, como la antigenemia o la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

- La infección por este virus puede manifestarse con fiebre de origen desconocido acompañada de leucopenia, trombocitopenia, linfocitosis con atipias y hepatitis moderada.

- La replicación del virus ocurre en una gran variedad de tipos celulares, que activan el ADN celular, el ARN mensajero y, a su vez, la síntesis de proteínas.

- Eleva el índice de infecciones oportunistas y el rechazo crónico por los mecanismos de inflamación y del citomegalovirus per se.

- El tratamiento se basa en la administración de ganciclovir durante dos a cuatro semanas y se suspende una vez que la viremia se ha erradicado; sin embargo, pese a esto, se da una reincidencia de 50 a 70% en los sujetos que tienen primoinfección y 10 a 20% en los seropositivos. En casos de resistencia al ganciclovir se utiliza foscarnet.

- El tratamiento profiláctico debe mantenerse durante tres meses.¹⁻³

Infección por herpes virus

- Se han relacionado tres virus de la familia de los herpes virus: HV-6, HV-7 y HV-8.

- El herpes virus tipo 6 tiene una prevalencia alta entre la población general.

- La infección primaria incluye exantema súbito.

- El virus se ha vinculado con la esclerosis múltiple.

- Existen dos variantes: tipo A y tipo B.

- Tiene tropismo por los linfocitos CD4+.

- Sus manifestaciones clínicas son muy variables: encefalitis, neumonitis, linfoma de células T, microangiopatía trombótica, rechazo agudo o crónico del injerto y supresión de médula ósea postrasplante.

- Incrementa el riesgo de infección por hongos a los 90 días del trasplante.

- El herpes virus tipo 7 facilita la coinfección por citomegalovirus.

- El herpes virus tipo 8 incrementa 400 a 500 veces la posibilidad de neoplasias y 28 veces el riesgo de padecer sarcoma de Kaposi.

- Los regímenes inmunosupresores con ciclosporina favorecen con mayor frecuencia la aparición de neoplasias malignas en comparación con la azatioprina.

- El tratamiento con corticoesteroides aumenta el riesgo de la reactivación del herpes virus tipo 8.

- También se le ha involucrado en la aparición del mieloma múltiple.¹⁻⁴

Infección por virus Epstein Barr

- Su incidencia en pacientes trasplantados que reciben tratamiento inmunosupresor es del 20 al 30%. De ellos, 80% está en tratamiento con anticuerpos antilinfocitos.

- Durante la infección es más frecuente observar procesos linfoproliferativos relacionados con las células B que procesos semejantes a la mononucleosis. Los procesos extraganglionares se manifiestan con mayor agresividad en el cerebro, la médula ósea, el injerto y el conducto gastrointestinal.

- La ciclosporina y el tacrolimus reactivan el virus y ocasionan la pérdida de la vigilancia de las células B.¹⁻³

Infecciones por coccidioidomicosis e histoplasmosis

- La incidencia se relaciona con las áreas endémicas, por lo que es indispensable un tratamiento antifúngico profiláctico en los pacientes que habitan esos sitios.

- La reactivación de la enfermedad puede ocurrir en la inmunosupresión de rutina.¹⁻⁴

Infecciones por parvovirus B-19

- La infección puede iniciarse durante la infancia.

- En pacientes inmunocomprometidos provoca anemia persistente y, a veces, pancitopenia.

• Cuando el donador ha padecido la enfermedad a veces el receptor experimenta fiebre, poliartralgias, pancitopenia y rechazo del trasplante a las pocas semanas.

• La mejor forma de diagnóstico es la medición de la IgM contra la cápside de la proteína VP2. En 90% de los pacientes se hace positivo al tercer día y permanece detectable dos a tres meses.

• La IgG en contra de la proteína de la cápside VP1 persiste de por vida.

• Puede inducir glomerulopatía que con el tiempo podrá originar rechazo al injerto.⁵

Infecciones por el virus de la rabia

• No se conoce la incidencia de infección por rabia en los pacientes trasplantados.

• La rabia ha sido mortal en todos los casos reportados. El diagnóstico se hizo al momento de realizar la autopsia.

• En ninguno de estos casos se conocía el antecedente de exposición del donador. Al revisar los expedientes, se encontró que uno de los pacientes había sufrido una mordedura de murciélagos cuatro semanas antes de su muerte y que sólo había recibido atención primaria.

• La infección por rabia afecta el sistema nervioso periférico y central y puede manifestarse como encefalitis o parálisis neuromuscular.

• Es más común en los países en vías de desarrollo por falta de profilaxis posterior a la exposición.⁶

Principios del tratamiento antimicrobiano en receptores

Existen tres formas de iniciar el tratamiento antibiótico: terapéutica, profiláctica y la erradicación.

• Tratamiento terapéutico: se usan dosis específicas en un esquema adecuado para cada cuadro en particular.

• Tratamiento profiláctico: el más usado es trimetoprima (80 mg) y sulfametoxazol (400 mg) cuatro a 12 meses después del trasplante, en dosis de una tableta cada 24 horas. Cuando no se usa la profilaxis aumenta de 10 a 12% la existencia de infecciones por *Pneumocystis carinii*. Este esquema también disminuye las infecciones por *Yersinia monocytogenes*, *Nocardia asteroides* y *Toxoplasma gondii*.

• Erradicación: en este caso hay dos esquemas, uno se aplica a pacientes con infecciones asintomáticas, a quienes se dará tratamiento hasta la negativización de las pruebas, y el segundo se aplica a pacientes con síntomas, a los que se les administrará tratamiento hasta la negativización de los estudios y el alivio de los síntomas.¹⁻⁴

CONCLUSIÓN

El objetivo de esta revisión es destacar la importancia de los procesos infecciosos en el éxito o el fracaso de un trasplante, por lo que un estudio minucioso previo, así como un estrecho seguimiento posterior, pueden ayudar a evitar las complicaciones.

REFERENCIAS

1. Kubak B, Holt C. Infectious complications of kidney transplantation and their management. *Handbook of kidney transplantation* 2001. 3rd ed. Washington: Lippincott William and Wilkins.
2. Fishman J, Rubin R. Infection in organ transplant recipients. *N Engl J Med* 1998;338:1741-51.
3. Shimian Z, Dodd R, Stramer S, Strong M. Probability of viremia with HBV, HCV, HIV, and HTLV among tissue donors in the United States. *N Engl J Med* 2004;351:751-9.
4. Duncan C, Griffiths P, Emery V. Newer human herpesviruses in transplantation. *Current Opinion in Organ Transplantation* 2000;5:203-9.
5. Yango A, Morrisey P, Gohh R, Wahbeh A, Monaco A. Donor-transmitted parvovirus infection in a kidney transplant recipient presenting as pancytopenia and allograft dysfunction. *Transpl Infect Dis* 2000;4:163-6.
6. Misak A. Rabies after solid organ transplantation. *Public Health*. *CMAJ* 2004;17:4.