



Capítulo 63

INFECCIONES EN EL TRASPLANTADO: ACTITUD EN URGENCIAS

G. Muñiz Nicolás - F. Cuadra García - Tenorio

INTRODUCCIÓN

- ▲ Los pacientes trasplantados representan uno de los grupos con especial predisposición a las infecciones, de tal forma que dichas complicaciones son las más importantes junto con la disfunción del injerto.
- ▲ El riesgo de infección estará relacionado con: a) Situación inmunitaria del huésped (enfermedades crónicas, quimioterapia previa, infecciones virales latentes); b) Tipo de trasplante y técnica quirúrgica; c) Intensidad de la exposición a los agentes infecciosos y virulencia de los mismos; d) Tratamiento inmunosupresor requerido.
- ▲ En cuanto a las infecciones virales crónicas subclínicas pueden considerarse varias situaciones:
 - El paciente receptor no tiene infección vírica crónica y el injerto funciona bien: el tratamiento inmunosupresor suele ser de baja intensidad y por lo tanto tienen las mismas infecciones que la población general.
 - El receptor tiene infección crónica por CMV y otros virus hepatotropos: presentan mayor riesgo de pérdida del órgano trasplantado y de neoplasias malignas asociadas a los virus.
 - El receptor tiene infección crónica, y es necesario aumentar la inmunosupresión por disfunción del órgano: este subgrupo presenta la mayor probabilidad de infecciones por agentes oportunistas.
- ▲ Debemos distinguir entre el trasplante de médula ósea (inmunodeficiencia severa con periodo de neutropenia) y el de órgano sólido (ausencia de neutropenia pero con inmunosupresión farmacológica permanente y el riesgo de infección asociado a la cirugía) ya que las infecciones y los periodos en los que éstas se presentan son diferentes.
- ▲ En el caso de los *trasplantes de médula ósea* (ya sean células progenitoras de sangre periférica o de médula ósea) el riesgo de infección será menor si procede del mismo paciente (autólogo) que de un donante (alógeno).
- ▲ Ante un paciente que acude a Urgencias con fiebre y refiere ser receptor de un trasplante, es importante conocer el periodo transcurrido desde el mismo para poder pensar en los posibles agentes causales de la infección, ya que éstos varían según el intervalo de tiempo.
- ▲ Es necesario preguntar al paciente si está realizando alguna profilaxis antiinfecciosa; las más frecuentes son:
 - a) Ganciclovir en pacientes seropositivos para *Citomegalovirus*.
 - b) Aciclovir o Valaciclovir para *Herpes simplex* y *Virus varicela - zóster*.
 - c) Cotrimoxazol frente a *Pneumocystis carinii*.
 - d) Fluconazol frente a hongos.
- ▲ Junto con una anamnesis detallada será muy importante una exploración minuciosa, sobre todo, en lo relativo al órgano trasplantado. En estos pacientes conviene no olvidar que la fiebre sin focalidad puede ser de origen no infeccioso, fundamentalmente en relación con el rechazo del órgano.

INFECCIONES EN TRASPLANTES DE ÓRGANO SÓLIDO

La mayoría de las infecciones ocurren en los primeros 4 - 5 meses tras el implante del órgano.

CRONOLOGÍA DE LAS INFECCIONES

▲ En el *periodo precoz* habrá que poner especial atención a las infecciones relacionadas con la cirugía y en general las de adquisición nosocomial. En la *fase intermedia* destaca la infección por CMV, sobre todo en los trasplantes pulmonar y cardíaco; el órgano diana del proceso infeccioso suele ser el injerto pero la enfermedad puede manifestarse como un síndrome mononucleósico en el caso de trasplante renal o cardíaco. En el *periodo tardío* los pacientes con peor funcionamiento del injerto necesitarán tratamiento inmunosupresor más intenso y por lo tanto tendrán mayor riesgo de infección.

En el cuadro 63.1 figuran los agentes infecciosos causales según el periodo transcurrido desde el trasplante.

Cuadro 63.1: Cronología de las infecciones en trasplantes de órgano sólido

PERÍODO	Bacterias	Virus	Hongos	Parásitos	INFECCIÓN
PRECOZ (Primer mes)	Estafilococos Estreptococos E.Coli Gram (-)		Candida		- Quirúrgicas - Catéteres - Pulmonares - Urinarias (1)
INTERMEDIO (1 - 6 meses)	Listeria Micobacterias Nocardia	CMV; VHB; VHC; VEB; VIH; Herpes	Candida Aspergillus	P.Carinii Toxoplasma	Secundarias a déficit inmune celular (2)
TARDÍO (> 6 meses)	Listeria Nocardia		Criptococo		Secundarias a déficit inmune celular (2)

(1) Similares a los pacientes inmunocompetentes en el postoperatorio.

(2) Infecciones diseminadas, recurrentes y graves por microorganismos de crecimiento intracelular.

Cuadro 63.2: Clínica predominante según órgano trasplantado

Órgano trasplantado	Periodo Precoz	Periodo Intermedio	Periodo Tardío
RIÑÓN	Foco quirúrgico Infecciones urinarias	Infecc. pulmonares (1) Síndrome CMV (2)	Lesiones orogenitales (3) Lesiones cutáneas diseminadas (4)
CORAZÓN	Mediastinitis	Neumonías Esofagitis, Gastritis Síndrome CMV Toxoplasmosis (5)	Infecciones por Virus Epstein - Barr (VEB)
PULMÓN	Mediastinitis	Neumonías	Infecciones por P.Carinii y VEB
HÍGADO	Peritonitis Abscesos intraabdominales (6)	Colangitis (7) Neumonías	

(1) Sobre todo por CMV; (2) Síndrome mononucleósico; (3) Herpes; (4) V. Varicela - Zóster; (5) Infección diseminada, casi exclusiva en los trasplantes cardíacos; (6) Generalmente son abscesos polimicrobianos. Alta incidencia de infecciones por hongos. Se localizan en hígado, bazo, zonas pericólicas y pelvis; (7) Estenosis biliares postquirúrgicas. Agentes importantes son Herpes tipo 6 y CMV.



CLÍNICA

- Los pacientes pueden presentarse como un síndrome febril sin focalidad o con sintomatología sugerente de infección localizada (cuadro 63.2).
- Es importante no olvidar que el tratamiento inmunosupresor modifica la respuesta inflamatoria, por lo que los síntomas y signos pueden ser inexpressivos aún en presencia de infecciones avanzadas.

INFECCIONES EN TRASPLANTES DE MÉDULA ÓSEA

Como se ha señalado anteriormente, este tipo de trasplantes tiene una serie de características diferenciales con respecto a los de órganos sólidos. Debe precisarse bien si se trata de un trasplante autólogo o alogénico ya que los primeros solamente son vulnerables a la infección en las fases pre y post – trasplante inmediato.

CRONOLOGÍA DE LAS INFECCIONES

Se distinguen 3 periodos algo diferentes a los de los trasplantes de órganos sólidos (Cuadro 63.3).

Cuadro 63.3: Cronología de las infecciones en trasplantes de médula ósea

PREINJERTO (< 3 semanas)	POST- INJERTO INMEDIATO (3 semanas – 3 meses)	POST- INJERTO TARDÍO (> 3 meses)
Infecciones propias de la neutropenia (1)	Infecciones por inmunodeficiencia celular EICH Aguda (2)	Sólo ocurren en casos de trasplante alogénico
Bacterias Gram negativas Cocos Gram positivos Candida Aspergillus	Listeria Virus herpes, CMV Aspergillus	Bacterias encapsuladas (3) Virus Varicela – Zóster; EBV

(1) Lesiones cutáneas, inflamación e infecciones del tubo digestivo, diarrea, neumonías.

(2) Enfermedad injerto contra huésped; más frecuente en trasplantes alogénicos.

(3) Infecciones respiratorias altas y neumonías por *H. influenzae* y *S. pneumoniae*.

CLÍNICA

- ▲ En el *periodo preinjerto* las infecciones son similares a las padecidas por los pacientes con leucemias agudas en tratamiento con quimioterapias de inducción. Con la utilización extendida de profilaxis antibiótica se ha producido en los últimos años una disminución de las infecciones por bacilos Gram (-) y un incremento paralelo de las infecciones por cocos Gram (+). También es muy frecuente en este periodo la reactivación de infecciones por Herpes simple en sujetos seropositivos para este virus. Otros síndromes característicos de esta fase son la Cistitis Hemorrágica (viral o secundaria al tratamiento con Ciclofosfamida) y la Enfermedad Venoclusiva (afectación hepática severa).
- ▲ En el *segundo periodo* (comienza con la recuperación de los neutrófilos y se extiende aproximadamente hasta los 100 días) las infecciones son más frecuentes en los receptores de trasplante alogénico; en sujetos seropositivos para CMV puede presentarse una reactivación hasta en el 40 % de los casos.
- ▲ En el *periodo post – injerto tardío* (se prolonga hasta que el enfermo recupera la inmunidad, 18 – 36 meses después del trasplante) las infecciones son más fre-

cuentas en casos de EICH crónico ya que es preciso mantener la inmunosupresión farmacológica; los pacientes de mayor riesgo son aquellos que han recibido el trasplante de donantes no familiares. La reactivación por Virus Varicela – Zóster y las infecciones respiratorias por bacterias encapsuladas son las más comunes.

ABORDAJE DIAGNÓSTICO

- ▲ Tras una *Historia Clínica detallada* y una *exploración física meticulosa* solicitaremos una analítica básica (*hemograma, coagulación, bioquímica, sedimento de orina*). Se deberán obtener *siempre 2 hemocultivos, urocultivo si procede y toma de exudados sospechosos de infección para tinción de Gram y cultivo*. Las pruebas serológicas serán poco útiles (por la alteración en la capacidad de desarrollar anticuerpos debido a las terapias inmunosupresoras), siendo a veces necesario recurrir a la *toma de muestras de tejido para cultivo y estudio histológico*.
- ▲ Con respecto al diagnóstico de imagen, será conveniente realizar siempre una *radiografía de tórax y según la clínica valorar la zona del injerto mediante ecografía o TAC*. Se deberá intentar hacer un diagnóstico sindrómico y preferentemente localizar el foco donde puede tener lugar la infección.
- ▲ Resulta lógico pensar que según la localización sospechada para la infección se indicarán las pruebas pertinentes (estudio del líquido pleural, punción lumbar, PCR para virus, etc.).

TRATAMIENTO

Tras considerar las posibilidades diagnósticas según lo expuesto hasta ahora se indicará el tratamiento antiinfeccioso de forma empírica ya que difícilmente podremos contar con un diagnóstico etiológico en Urgencias:

- ▲ **Clínica de infección focal:** tratamiento antibiótico empírico según las recomendaciones en capítulos correspondientes. Considerar para la elección de la antibioterapia empírica la posible participación de bacterias intracelulares (*Listeria, Nocardia*), parásitos y demás agentes oportunistas.
- ▲ **Fiebre sin focalidad:** pautas antibióticas adecuadas en ausencia de datos orientadores al principio podrían ser:
 - Cefalosporina de 3ª o 4ª generación + Aminoglucósido ó
 - Carbapenem + Aminoglucósido

Se deberá tener en cuenta la gravedad del cuadro clínico a la hora de realizar una cobertura antimicrobiana más o menos amplia: si el enfermo presenta datos de sepsis se deberá iniciar tratamiento enérgico rápidamente (ver capítulo de Sepsis); si por el contrario la situación lo permite es preferible esperar a realizar un diagnóstico preciso y cubrir solamente las infecciones más probables. En casos de neutropenia febril se procederá según se comenta en el capítulo correspondiente.

Debemos recordar que es importante recoger una historia farmacológica y precisar las profilaxis que el paciente está realizando a la hora de decidir el tratamiento empírico inicial.

CRITERIOS DE INGRESO

Todo paciente con fiebre y trasplante de órgano sólido o médula ósea debe ingresar para observación y evaluación completa. Cuando se trate de infecciones leves y localizadas se valorará el inicio de tratamiento antibiótico y observación domiciliaria para una nueva valoración en consulta especializada en un breve periodo de tiempo. Como en otro tipo de patologías deberán tenerse en cuenta las condiciones sociales y culturales del paciente y ante la duda optar por el ingreso.

**BIBLIOGRAFÍA:**

- ▲ Dunn DL, Acton RD. Solid organ transplantation. En: Armstrong D, Cohen J, editors. Infectious Diseases. 1st ed. Mosby Harcourt; 1999. p. 4.3.1-16.
- ▲ Bowde RA. Blood and Marrow Transplantation. En: Armstrong D, Cohen J, editors. Infectious Diseases. 1st ed. Mosby Harcourt; 1999. p. 4.4.1-18.
- ▲ García Gil D. Fiebre en el receptor de trasplante de órgano sólido. En: García Gil D, editor. Manual de Urgencias Hospital Universitario Puerta del Mar. 1ª ed. Madrid: Roche Farma EGRAAF, 2000. p. 633-41.
- ▲ Fishman JA, Rubin RH. Infection in Organ-Transplant Recipients. N Engl J Med 1998; 338: 741-51.
- ▲ Anaisse E. Overview of infections following bone marrow transplantation. UptoDate 2000; Vol 8 nº 2.
- ▲ Fishman JA. Infection in the solid organ transplant recipient. UptoDate 2000; Vol 8 nº 2.
- ▲ Van Burik JA. Infections in recipients of blood and marrow transplantation. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 3136-47.