

Infección en el trasplante de pulmón

Joan Gavalda^a y Antonio Román^b

^aServicio de Enfermedades Infecciosas. ^bServicio de Neumología. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. España.

Actualmente, el trasplante de pulmón se considera un tratamiento válido para un buen número de pacientes con insuficiencia respiratoria grave. De todas formas, las complicaciones son muy frecuentes y pueden llevar a fracaso del injerto a medio y largo plazo y menor supervivencia. De acuerdo con el registro de la International Society for Heart and Lung Transplantation, las tasas de supervivencia al primer, segundo y quinto año fueron, en 2006, del 74, 65 y 47%, respectivamente. El principal obstáculo para el éxito a largo plazo del trasplante de pulmón es el rechazo crónico, caracterizado histológicamente como bronquiolitis obliterante, que acontece en cerca de dos terceras partes de los pacientes. Uno de los factores más importantes para el desarrollo de bronquiolitis obliterante, además del número de rechazos agudos, es la infección y la enfermedad por citomegalovirus (CMV). Recientemente, se ha destacado el papel de la infección por diferentes virus respiratorios como factores de riesgo para el desarrollo de rechazo crónico en receptores de un trasplante de pulmón. Las complicaciones infecciosas son una causa frecuente de morbilidad y mortalidad en este tipo de pacientes, y la causa de muerte de cerca de la mitad de ellos. La infección bacteriana es la complicación más frecuente de un receptor de un trasplante de pulmón. Del total, el 35-66% son bacterianas y el 50-85% de los pacientes presentan como mínimo un episodio de infección bacteriana. La segunda causa más frecuente de infección, después de la bacteriana, es la infección por CMV. A pesar de utilizar diferentes estrategias de prevención, la incidencia sigue siendo elevada, y se sitúa alrededor del 7% el primer año postrasplante. Es el único tipo de trasplante de órgano sólido en el cual la etiología más frecuente de la infección fúngica es *Aspergillus* spp., a diferencia del resto, en que típicamente se deben a *Candida* spp. La incidencia de aspergilosis invasora se cifra en alrededor del 4%.

Palabras clave: Trasplante. Pulmón. Infección. Inmunosupresión.

Infection in lung transplantation

Lung transplantation is now considered an established therapeutic option for patients with severe respiratory failure. Nevertheless, complications are frequent and can lead to intermediate- or long-term graft dysfunction and decreased survival. According to the registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation, survival rates in these patients at one, two, and five years are 74%, 65%, and 47%, respectively. The main obstacle to long-term success of lung transplantation, however, is chronic rejection, which is characterized histologically as bronchiolitis obliterans and occurs in up to two-thirds of patients. One of the most important risk factors for the development of bronchiolitis obliterans, in addition to the number of previous acute rejection episodes and the incidence of persistent rejection, is cytomegalovirus infection and disease. Moreover, recent evidence has indicated a role for respiratory viruses as risk factors for the development of chronic rejection in lung transplant recipients. Infectious complications are a frequent cause of morbidity and mortality in these patients and are the cause of death in nearly half of them. Bacterial infection is the most frequent infectious complication in lung transplant patients. Among the total of infections, 35%-66% are bacterial and 50%-85% of patients present at least one episode. CMV is the second most frequent cause of infectious complications following lung transplantation. Despite the use of various preventive strategies, the risk of developing CMV disease in lung transplant recipients is over 5% during the first year. This is the only type of solid organ transplant in which the etiology of fungal infection is characteristically *Aspergillus* spp., in contrast to others in which infection by *Candida* spp. is most common. The incidence of invasive aspergillosis is about 4%.

Key words: Transplant. Lung. Infection. Immunosuppression.

Introducción

La era moderna del trasplante se inicia con la introducción de la ciclosporina como inmunosupresor. Después de la fase de aprendizaje, muchos hospitales han acumulado práctica y experiencia, con lo que se mejoran las tasas de supervivencia. Actualmente, el trasplante de pulmón se considera un tratamiento válido para un buen número de pacientes con insuficiencia respiratoria grave¹⁻⁶.

Correspondencia: Dr. J. Gavalda.
Servicio de Enfermedades Infecciosas.
Hospital Vall d'Hebron
Pº de la Vall d'Hebron, 119-129.
08035 Barcelona. España.
Correo electrónico: jgavalda@ir.vhebron.net

Manuscrito recibido el 16-7-2007; aceptado el 19-7-2007.

De todas formas, las complicaciones son muy frecuentes y pueden llevar a fracaso del injerto a medio y largo plazo y menor supervivencia. De acuerdo con el registro de la International Society for Heart and Lung Transplantation, las tasas de supervivencia al primer, segundo y quinto año fueron, en el año 2006, del 74, 65 y 47%, respectivamente⁶. El trasplante de pulmón puede ser unilateral o bilateral. El unilateral se utiliza fundamentalmente para las neumopatías no sépticas, mientras que el bilateral se reserva para las sépticas, tales como la fibrosis quística y las bronquiectasias. Las infecciones y el rechazo agudo son las principales complicaciones en el período peritransplante. El mayor obstáculo para el éxito a largo plazo del trasplante de pulmón es el rechazo crónico caracterizado histológicamente como bronquiolitis obliterante, que acontece en cerca de dos terceras partes de los pacientes⁷⁻¹⁰. Uno de los factores más importantes para el desarrollo de bronquiolitis obliterante, además del número de rechazos

agudos⁷⁻⁹, es la infección y la enfermedad por CMV^{10,11}. Recientemente, se ha destacado el papel de la infección por diferentes virus respiratorios como uno de los factores de riesgo para el desarrollo de rechazo crónico en receptores de un trasplante de pulmón¹²⁻¹⁷. Las complicaciones infecciosas son una causa frecuente de morbilidad en este tipo de pacientes, y suponen la causa de muerte de cerca de la mitad de ellos⁶.

En este capítulo nos centraremos en la epidemiología, la clínica, el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de las infecciones bacterianas, víricas y fúngicas de los receptores de un trasplante de pulmón. Asimismo, comentaremos aspectos específicos relacionados con la infección en el donante y en el pulmón residual. Uno de los principales problemas con que nos encontramos es el que supone la ausencia de estudios clínicos aleatorizados que nos ayuden a resolver de forma definitiva muchas de las cuestiones relacionadas con la infección en los receptores de un trasplante de pulmón.

TABLA 1. Factores de riesgo de infección en el trasplante de pulmón

Receptor

Enfermedad de base (diabetes/hepatitis/sigmoiditis)
Edad avanzada
Ausencia de inmunidad específica frente a CMV, VHS, VVZ, VEB
Colonización por bacterias u hongos
Infección latente por TBC, CMV, VVZ, VHS, VEB.
Tratamiento previo con antimicrobianos, corticoides u otros inmunosupresores
Estado clínico del receptor en el momento del trasplante: insuficiencia renal, malnutrición, obesidad, ventilación mecánica

Trasplante

Colonización del injerto por bacterias u hongos
Lesión de preservación, isquemia arterial
Variables quirúrgicas: duración del procedimiento, técnica quirúrgica
Complicaciones quirúrgicas: dehiscencia sutura, hemorragia, isquemia arterial, reintervención
Instrumentación posoperatoria: duración ventilación mecánica, catéteres intravasculares, catéter uretral
Exposición continua al ambiente externo
Denervación del injerto: disminución del reflejo de la tos
Aclaramiento mucociliar anormal
Drenaje linfático interrumpido (fundamentalmente las primeras semanas)
Anastomosis: incrementa la colonización, la dehiscencia provoca mediastinitis
Estenosis bronquial e infección posobstructiva
Pulmón donante puede transmitir infecciones: ventilación mecánica prolongada, infecciones latentes (tuberculosis, CMV, VVZ, VHS, VEB), colonizaciones previas bacterianas o fúngicas
Pulmón nativo después de un trasplante unipulmonar: infección oculta pretrasplante (tuberculosis, *Aspergillus* spp., *Pneumocystis jirovecii*, etc., fundamentalmente si existe inmunosupresión pretrasplante)
Sinusitis y síndromes de disfunción ciliar en fibrosis quística
Bronquiolitis obliterante: inmunosupresión aumentada, aclaramiento alterado, bronquiectasias y fibrosis

Inmunosupresión

Inmunosupresores: ciclosporina, tacrolimus, azatioprina, micofenolato, rapamicina, etc.
Virus inmunomoduladores: CMV
Rechazo del injerto

CMV: citomegalovirus; TBC: tuberculosis; VEB: virus de Epstein-Barr; VHS: virus del herpes simple; VVZ: virus de la varicela-zóster.

Factores de riesgo de infección en el trasplante de pulmón

El riesgo de infección en un receptor de un trasplante de pulmón está determinado por la interrelación de diferentes grupos de factores, como son los vinculados con el receptor, los del acto quirúrgico, los propios del microorganismo infectante y aquellos propios del estado de inmunosupresión (tabla 1).

Factores relacionados con el receptor

La situación clínica del paciente, sobre todo si tiene obesidad mórbida o malnutrición, insuficiencia renal, diabetes o está ventilado mecánicamente, influye en el riesgo de presentar una infección postrasplante. Los receptores de edad avanzada tienen mayor riesgo de tener una infección después del trasplante. Asimismo, aquellos pacientes que antes del trasplante han sido tratados con corticoides o antimicrobianos pueden presentar mayor incidencia de infecciones y éstas ser producidas por microorganismos multirresistentes. La ausencia de inmunidad específica frente a CMV, herpes simple tipo 1, virus de la varicela-zóster o virus de Epstein-Barr (VEB) implica que el receptor esté en riesgo de adquirir estas infecciones cuando el donante tenga la infección latente por dichos virus. Estas infecciones primarias producen enfermedad con mayor frecuencia y suele ser grave¹⁸.

Factores relacionados con el trasplante

Las localizaciones más frecuentes de infección en el postrasplante inmediato son el pulmón y la cavidad torácica extrapulmonar, pues después del trasplante, la integridad de la pleura visceral no se recupera y el mediastino no existe debido a la comunicación entre los espacios pleurales¹⁸. En el trasplante de pulmón hay una serie de factores predisponentes específicos para la neumonía bacteriana. La extracción dejándolo isquémico durante horas y reimplantándolo sin restablecer su drenaje linfático ni inervación afecta a sus mecanismos de defensa¹⁸. La mucosa de la vía aérea se daña y se paraliza el mecanismo de aclaramiento mucociliar. Las anastomosis también dificultan el drenaje de las secreciones respiratorias. La denervación

elimina o disminuye el reflejo tusígeno, con lo que las secreciones se acumulan en los bronquios segmentarios. La interrupción del drenaje linfático altera la llegada de células efectoras del sistema inmune al injerto¹⁹⁻²¹. Además, este último tiene un microambiente de antígeno linfocitario de histocompatibilidad HLA incompatible entre los macrófagos alveolares del huésped y los linfocitos alveolares del donante²². Inóculos muy pequeños de microorganismos en el injerto pueden producir neumonía después del trasplante¹⁸. Finalmente, el pulmón es un órgano en contacto constante con el exterior y, por ello, con microorganismos aéreos ubicuos. La condición más importante que predispone a la infección postrasplante es el rechazo crónico del injerto o bronquiolititis obliterante. En estos pacientes existe un alto grado de fibrosis y bronquiectasias. Por otra parte la causa más frecuente de muerte en los pacientes con bronquiolititis obliterante es la infección¹⁸.

Inmunosupresión

Por lo general, los receptores de un trasplante de pulmón reciben triple terapia inmunosupresora con ciclosporina o tacrolimus, más esteroides y, en la actualidad, micofenolato. Algunos grupos emplean terapia de inducción y, en algunas ocasiones, se utiliza rapamicina o sirulimus como rescate. No hay ningún estudio que haya podido determinar una mayor o menor incidencia de infección con las diferentes pautas de inmunosupresión. La única excepción es el riesgo incrementado de enfermedad por CMV con la utilización de anticuerpos antilinfocitarios. La infección por virus inmunomoduladores, como el CMV, inmunodeprime y es un factor de riesgo para la aparición de infecciones oportunistas^{10,18}.

Infección bacteriana y fúngica

Infección bacteriana

Epidemiología y clínica

La infección bacteriana es la complicación más frecuente de un receptor de un trasplante de pulmón. La frecuencia es difícil de conocer, ya que las series son antiguas y se remontan al inicio de los programas de trasplante. Los pacientes tienen más de un episodio de infección (0,8-1,2 episodios por paciente; 1,5-2,5 episodios por paciente infectado), y la más frecuente es la respiratoria¹⁸. Iniciándose por una colonización persistente, el receptor de un trasplante de pulmón puede presentar todos los tipos de infección respiratoria: traqueobronquitis y neumonía.

Las infecciones en el postrasplante inmediato están en relación con: a) una colonización pretrasplante del donante (infección del injerto) o del receptor (fibrosis quística); b) complicaciones relacionadas con el acto quirúrgico, y c) la estancia prolongada en el hospital de un paciente sometido a una cirugía mayor (intubación, cateterización, infección nosocomial). Las infecciones en el postrasplante tardío se hallan en relación con el grado de bronquiolititis obliterante que presente el paciente y con la repercusión en forma de bronquiectasias y fibrosis en sus injertos. Los pacientes sin bronquiolititis obliterante tendrán infecciones parecidas a la población general, aunque su presentación y su evolución pueden ser diferentes debido al tratamiento inmunosupresor.

La etiología de la infección bacteriana en los tres primeros meses dependerá de la ecología del centro donde se realiza el trasplante. En este punto merece un comentario el estudio realizado en RESITRA (Red de Estudio de Infección en el Trasplante) que evaluó 85 episodios de neumonía en 236 trasplantados pulmonares (con una incidencia de 72 episodios por 100 pacientes/año) en un período actual (de los años 2003 a 2005). La neumonía bacteriana (82,7%) fue más frecuente que la fúngica (14%) y la vírica (10,4%). La neumonía bacteriana fue causada por bacilos gramnegativos en 34 casos (59,9%) (*Pseudomonas aeruginosa* en 14 y *Acinetobacter baumannii* en 8) y por cocos grampositivos en 8 casos (14%) (en todos el agente causal fue *Staphylococcus aureus*). Es de destacar la ausencia de neumonía por *Legionella pneumophila* probablemente por efecto de la profilaxis con cotrimoxazol.

El diagnóstico no difiere del de otro tipo de pacientes, aunque de forma característica se ha de realizar la identificación y el antibiograma de todos los aislados procedentes de las muestras respiratorias. Otro factor muy importante es determinar si la anastomosis ofrece signos de isquemia. Esto implicaría riesgo de infección, dehiscencia de la sutura y la necesidad de nebulización de antibióticos para tratar una colonización o infección.

La mediastinitis es una rara complicación en los receptores de un trasplante de pulmón. Más que mediastinitis hemos de hablar de toraquitis, puesto que el mediastino, como ya hemos comentado anteriormente, no existe como tal. Es una complicación muy grave que requiere drenajes quirúrgicos.

La infección por *Mycobacterium tuberculosis* ha sido publicada de forma ocasional y puede ser debida a reactivación, a enfermedad oculta en el pulmón residual o a transmisión por el injerto²³⁻²⁵. En nuestro programa de trasplante fue diagnosticada en 10 de los 186 receptores (5,4%) que fueron trasplantados de agosto de 1990 a mayo de 2001. La media de tiempo postrasplante fue de 115 días (intervalos entre 1 y 381 días). En el 40% de los casos, el diagnóstico se realizó en los pulmones explantados. A pesar de la inmunosupresión, se observó una respuesta adecuada sin efectos adversos relacionados con la terapia en la mayoría de los casos²⁶.

Las infecciones por *Nocardia* spp. son raras pero están bien descritas^{27,28}. Los pacientes con episodios frecuentes de rechazo agudo e insuficiencia renal presentaron mayor riesgo. Una revisión retrospectiva de 540 receptores de pulmón o corazón-pulmón identificó 10 pacientes con infección por *Nocardia* (1,9%), que se diagnosticó tras un período de $13 \pm 14,5$ meses (media \pm desviación estándar [DE]) después del trasplante. Todos los pacientes tuvieron enfermedad pulmonar sin evidencia de enfermedad extrapulmonar. No contribuyó directamente a la muerte de ningún paciente y había coinfección con otros microorganismos en seis de ellos²⁷. Aunque los datos de incidencia son parecidos a los de la serie de la Universidad de Pittsburgh, estos autores describen una mortalidad relacionada del 30% (3 de 10 pacientes).

Tratamiento de las infecciones bacterianas

El tratamiento de las infecciones respiratorias precoces (primeros tres meses o hasta que las anastomosis estén completamente curadas) difiere de otro tipo de pacientes. Estas recomendaciones no se basan sólo en datos científicos.

cos, sino también en la experiencia en el cuidado de estos pacientes. Cuando se aísla un microorganismo en las secreciones respiratorias se inicia tratamiento antibiótico, aun estando el paciente asintomático, añadiendo un aminoglucósido o colistina nebulizada en caso de que la anastomosis esté isquémica. Las únicas situaciones en que no está indicado el tratamiento son la colonización por estreptococos del grupo Viridans o *Staphylococcus epidermidis*. Consideramos que la neumonía por *P. aeruginosa* ha de tratarse con la combinación de un betalactámico y un aminoglucósido. La traqueobronquitis por este microorganismo también es tratada con biterapia, pero en este caso utilizamos tobramicina nebulizada en dosis de 100 mg/12 h. Las indicaciones de colistina o aminoglucósidos nebulizados en nuestro hospital son la detección de microorganismos multirresistentes (*Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas* spp., *Stenotrophomonas maltophilia* y *S. aureus* resistente a cloxacilina [SARC]), la traqueobronquitis recidivante en pacientes con fibrosis quística (*P. aeruginosa*, *S. maltophilia*) y la traqueobronquitis si la sutura está isquémica.

Del segundo al sexto mes sólo tratamos aquellos episodios de infección, mientras que los episodios de colonización son tratados si se evidencia el mismo microorganismo en dos muestras respiratorias separadas por una semana. El tratamiento de la tuberculosis tiene unas características peculiares en el trasplante de órgano sólido. La rifampicina no debería ser utilizada por su efecto estimulador del metabolismo del citocromo P-450, lo que hace muy complicado mantener las concentraciones plasmáticas de ciclosporina o tacrolimus, y esto puede suponer un rechazo persistente y pérdida del injerto²⁹. Nuestra recomendación es isoniazida, etambutol, piracinamida y ofloxacino los primeros tres meses; posteriormente se retira la piracinamida y el resto se mantiene entre 18 y 24 meses. Ninguno de los pacientes de nuestro programa que recibieron esta pauta falleció en relación con la tuberculosis. Todos los candidatos con prueba de intradermorreacción de Mantoux positiva o anérgicos han de tomar 12 meses de profilaxis con isoniazida, después de descartar una infección tuberculosa activa. Ha de realizarse un estudio microbiológico e histológico de los pulmones extraídos para descartar tuberculosis activa. El tratamiento de la neumonía por *Legionella pneumophila* también es complicado, ya que los macrólidos inhiben el metabolismo del citocromo P-450, y dado que la eficacia de levofloxacina es similar, nosotros utilizamos este fármaco en una dosis de 500 mg/12 h para el tratamiento de esta infección.

Infección fúngica

Epidemiología, clínica y tratamiento

De entre los trasplantados de órgano sólido, el de pulmón es el que tiene una mayor incidencia de infección fúngica invasora. Es el único tipo en que la etiología más frecuente es *Aspergillus* spp., a diferencia del resto, en que típicamente este tipo de infecciones son debidas a *Candida* spp. La infección por *Aspergillus* spp. en el receptor de un trasplante de pulmón se manifiesta en forma de una simple colonización hasta una enfermedad invasora. Una forma muy característica de estos pacientes es la traqueobronquitis, que puede ser simple, ulcerativa, pseudomembranosa o nodular. Como sucede en la infección bacteriana, es di-

fícil conocer la incidencia real de la infección fúngica invasora en estos pacientes, ya que las series son muy antiguas y en la mayoría de ellas se mezclan pacientes con colonización, traqueobronquitis y enfermedad invasora. En la RESITRA, que siguió en nuestro país de forma prospectiva una cohorte de 155 trasplantados de pulmón desde 2003 hasta 2005, la incidencia de enfermedad invasora con profilaxis fue del 3,9%. Es difícil conocer la incidencia sin profilaxis aunque puede variar entre el 13 y el 26%³⁰⁻³². La mortalidad de las formas invasoras es muy elevada; se cifra entre el 70 y el 100%³⁰⁻³². La incidencia de infección fúngica invasora y de traqueobronquitis ulcerativa en 104 trasplantados de pulmón de nuestro centro que utilizaron anfotericina B liposomal nebulizada como profilaxis fue del 2% para ambas manifestaciones de la aspergilosis.

Los factores de riesgo que se han demostrado para la aspergilosis invasora son la colonización previa por *Aspergillus* spp., la neumonitis por CMV, la isquemia de las vías aéreas, la colonización durante los primeros seis meses postrasplante y el trasplante unipulmonar³⁰⁻³². No se ha podido demostrar una relación con un aumento de la inmunosupresión, aunque obviamente no se puede descartar. Los pacientes con bronquiolitis obliterante también tienen un riesgo aumentado. No se considera contraindicación para indicar un trasplante el aislamiento de ninguna especie de hongo pretrasplante, pero es obligado un trasplante bipulmonar y la realización de un escáner torácico para descartar la posibilidad de adherencias de micetomas a la pared torácica.

La traqueobronquitis es una forma característica de aspergilosis en los receptores de un trasplante de pulmón y es casi exclusiva de estos pacientes³³. Esta enfermedad puede ir desde una simple bronquitis hasta una forma nodular, pseudomembranosa o ulcerativa. Frecuentemente, se afecta la anastomosis y en los casos más graves puede llevar a dehiscencia de la sutura, hemorragia o enfermedad diseminada. Cuando se aísla *Aspergillus* spp. de las secreciones respiratorias en los primeros 6-9 meses después del trasplante, siempre se realiza una broncoscopia a fin de descartar una traqueobronquitis ulcerativa o pseudomembranosa.

La aspergilosis invasora es parecida a la que acontece en otros tipos de trasplante de órgano sólido. La única forma diferente es la del pulmón nativo o residual de los receptores de un trasplante unipulmonar. Puede aparecer inmediatamente después del trasplante porque no se haya detectado en la evaluación, o puede ser una infección *de novo*³⁰⁻³². Es muy compleja de diagnosticar, ya que el pulmón residual está desestructurado y es muy difícil ver cambios. Hay que sospecharla en trasplantados unipulmonares que no responden al tratamiento de una supuesta traqueobronquitis aspergilar. Responden muy mal al tratamiento, y la única posibilidad de curación, si es posible, sería la neumectomía.

La mayoría de infecciones por *Candida* spp. acontecen en los primeros dos meses postrasplante, están relacionadas con un ingreso prolongado en unidad de cuidados intensivos (UCI) y las más frecuentes son las candidemias¹⁸.

La incidencia de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en las primeras series sin profilaxis era superior al 80%¹⁸. Dado que los pacientes son tratados toda la vida con esteroides, nuestro grupo recomienda mantener la profilaxis con cotrimoxazol.

Tratamiento de las infecciones fúngicas

La tabla 2 resume las estrategias terapéuticas frente a la infección aspergilar en el trasplante de pulmón. 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 en dosis plenas y la posibilidad de disminuir la inmunosupresión, o bien intentar aumentar la respuesta inmunológica 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 reacción en cadena de la polimerasa 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, el escáner torácico es un método diagnóstico muy válido, incluso antes del inicio de los síntomas. La tomografía computarizada (TC) helicoidal o la de alta resolución pueden aumentar la sensibilidad de la TC clásica. Los hallazgos de la TC torácica in-

cluyen, 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 torácica debería ser considerada en todo paciente con sospecha de infección. La presencia de signos sugestivos de aspergilosis invasora nos obliga a aplicar técnicas diagnósticas invasivas para intentar su diagnóstico y, probablemente, plantearnos el inicio del tratamiento en espera de resultados.

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. Una aproximación razonable sería continuar el tratamiento con el fin de tratar micro focos 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 prime-

TABLA 2. Tratamiento de las infecciones por *Aspergillus* spp. en el trasplante de pulmón

	Tratamiento	Duración
Enfermedad invasora	Tratamiento inicial: Ab-L 5 mg/kg/24 h o voriconazol ^a Tratamiento de mantenimiento: itraconazol 10 mg/kg/24 h o voriconazol ^a Enfermedad refractaria: Caspofungina ^b Posaconazol ^c Voriconazol ^a + caspofungina ^b AB-L 5 mg/kg/24 h + caspofungina ^b	Véase texto
Enfermedad traqueobronquial		
Colonización	Anfotericina B nebulizada 6 mg/8 h Ab-L 25 mg/48-72 h Itraconazol 400 mg/24 h	Mínimo 15-21 días o hasta que los cultivos sean negativos
Traqueobronquitis	a. Ab-L 2 mg/kg/24 h b. Itraconazol 400-800 mg/24 h c. Voriconazol ^a d. a o b o c + nebulización de anfotericina B 6 mg/8 h o de Ab-L 25 mg/48-72 h	Mínimo 21 días, hasta la desaparición de los síntomas y que los cultivos sean negativos
Traqueobronquitis ulcerativa	Tratamiento inicial ^d : Ab-L 2-3 mg/kg, ABCL 5 mg/kg o voriconazol ^a + nebulización de anfotericina B 6 mg/8 h o de Ab-L 25 mg/48-72 h Tratamiento de mantenimiento: Itraconazol 400 mg/24 h + nebulización de anfotericina B 6 mg/8 h o de Ab-L 25 mg/48-72 h Fracaso terapéutico: Ab-L 5 mg/kg/24 h o voriconazol ^a + Ab-L nebulizada 25 mg/24-48h ^d	Desaparición de signos en la fibrobroncoscopia más cultivos negativos

^aVoriconazol 6 mg/kg/24 h iv u oral el primer día, seguido de 4 mg/kg/24 h i.v. u oral.

^bCaspofungina 70 mg/24 h iv el primer día, seguido de 50 mg/24 h i.v.

^cPosaconazol 400 mg/12 h oral el primer día, seguido de 200 mg/12 h oral.

^dEs importante la limpieza de las secreciones y el material necrótico mediante broncoscopia

^eObservación basada en la experiencia personal de los autores.

Ab-L: anfotericina B liposomal; ABCL: anfotericina B complejo lipídico.

ro de terapia intravenosa con voriconazol o anfotericina B liposomal hasta la desaparición de los signos radiológicos, o como mínimo hasta detener la progresión de la enfermedad, y, posteriormente, continuar con voriconazol o itraconazol oral de 12 a 18 meses. Uno de los problemas con los que nos encontramos en la actualidad y que todavía no está solucionado es la definición de fallo terapéutico. Podríamos considerar fallo terapéutico al tratamiento antifúngico cuando la enfermedad se disemina o aparecen nuevas lesiones al final de la primera semana de tratamiento, o bien, cuando al final de la segunda semana de éste no se aprecia una disminución significativa del tamaño de las lesiones evaluadas con una TC de alta resolución. En estos pacientes se pueden plantear diferentes alternativas; las aprobadas por las agencias reguladoras son la caspofungina o el posaconazol y, dependiendo del tipo de paciente, su eficacia variará entre el 15 y el 40%. Otra posibilidad es utilizar una combinación de voriconazol o anfotericina B liposomal con caspofungina. Los estudios *in vitro* y en el modelo animal parecen demostrar un incremento de eficacia de la combinación frente a cada uno de los fármacos en solitario. Existen diferentes estudios de cohorte que apuntan a un incremento de eficacia de estas combinaciones, aunque se comparan con grupos históricos. Lo que sí demuestran estos estudios es que no se incrementa la toxicidad. Es difícil establecer una recomendación universal en los casos de fracaso terapéutico. Deben ser valorados analizando diferentes aspectos como el tratamiento que ha fallado o el tipo de enfermedad (si hay afectación cerebral, estaría indicado el voriconazol) y las características del paciente (riesgo de nefrotoxicidad o hepatotoxicidad). Por todo ello, la elección de un tratamiento es multifactorial.

Los pacientes colonizados han de ser tratados con anfotericina B nebulizada o itraconazol de forma anticipada para prevenir el desarrollo de enfermedad invasora. El tratamiento de la traqueobronquitis con anfotericina B liposomal o itraconazol o voriconazol asociado o no a anfotericina B nebulizada es eficaz en la mayoría de las ocasiones, y se utilizará uno u otro tratamiento en función del tipo de traqueobronquitis y de si está o no afectada la sutura¹⁸. En caso de dehiscencia se requiere la resección quirúrgica y la colocación de un *stent*, aunque los resultados no son excesivamente positivos.

La cirugía ha 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. Como ya hemos indicado, 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 amplia¹⁸.

Es importante la reducción de la inmunosupresión como coadyuvante al tratamiento antifúngico pero sin poner en riesgo la viabilidad del injerto.

Infección del donante

El trasplante de pulmón es el tipo de trasplante de órgano sólido en el que se ha de tener más en cuenta la in-

fección en el donante. En un estudio realizado en el Hospital Vall d'Hebron³⁴ se diagnosticó una infección en 103 de los 197 donantes de un trasplante de pulmón (52%). Los tipos de infección del donante fueron contaminación del líquido de preservación en 30 ocasiones (29,1%), colonización del injerto en 65 (63,1%) y bacteriemia en 8 (8%). Es de resaltar que la etiología de la colonización del injerto fue *S. aureus* en 26 ocasiones (40%) y *P. aeruginosa* en 11 (17%). Esto obliga a tener en cuenta estos dos microorganismos en la profilaxis inicial del trasplante de pulmón. Los pacientes que llevaban ventilados más de 48 h tenían una incidencia de infección mayor que los que llevaban ventilados menos de 48 h. Se transmitió la infección a 15 receptores (7,6%). Excluyendo cinco casos en los cuales era imposible realizar una profilaxis efectiva (*Aspergillus fumigatus*, *S. maltophilia* y SARC), se produjo un fallo en la profilaxis en 11 de 197 trasplantes (5,6%). Estos resultados son parecidos a otros publicados en la literatura médica, pero con casuística mucho menor.

Estos datos nos indican que es imprescindible realizar cultivos de lavado bronquioalveolar, broncoaspirado, líquido de preservación y hemocultivos para adecuar la profilaxis y tratar una posible infección en el receptor. Se han de realizar tinciones de Gram, plata o calcofluor y Ziehl-Nielsen, además de cultivos específicos para bacterias, hongos y micobacterias. Los resultados tienen que estar disponibles lo antes posible para adecuar la pauta antibiótica.

El hallazgo de secreciones con una tinción de Gram que sea positiva no es contraindicación para aceptar un pulmón para trasplante. La existencia de neumonía, aspiración de jugo gástrico, crecimiento de hongos filamentosos o abundantes secreciones después de la aspiración mediante el fibrobroncoscopio sí se consideran contraindicaciones para el trasplante por la mayoría de grupos. En el caso del trasplante unipulmonar es importante efectuar un análisis patológico exhaustivo para descartar infecciones que hubieran pasado inadvertidas en la evaluación del donante.

Fibrosis quística

La infección crónica del tracto respiratorio antes del trasplante distingue a los pacientes con fibrosis quística del resto de pacientes sometidos a un trasplante de pulmón por otras causas y, con ello, la preocupación por un incremento en el riesgo de infección postrasplante. Diferentes estudios^{35,36} han demostrado que este riesgo es similar. De todas formas, se han demostrado las mismas cepas (p. ej., *P. aeruginosa*) mediante electroforesis de campo pulsátil o análisis de ADN que infectaban antes del trasplante, probablemente debido a contaminación durante el acto quirúrgico o por la sinusitis crónica de estos pacientes. Aunque ciertos grupos recomiendan el drenaje pretrasplante o postrasplante de los senos paranasales, su eficacia no ha podido ser demostrada.

Hasta hace poco, algunos programas de trasplante rechazaban posibles receptores portadores de patógenos respiratorios como *P. aeruginosa* multirresistente u otros bacilos gramnegativos multirresistentes como *Burkholderia cepacia*, *S. maltophilia*, o *Alcaligenes xylosoxidans*, pero datos recientes han demostrado que la supervivencia postrasplante es similar a la de los pacientes que no son portadores de estos microorganismos¹⁸. En ningún programa de trasplante del Estado español existe contraindicación

por el hecho de que un paciente sea portador de un determinado microorganismo.

Prevención de la infección bacteriana y fúngica

Infección bacteriana

La profilaxis antibiótica en los receptores de un trasplante de pulmón ha de ser de amplio espectro y cubrir fundamentalmente *P. aeruginosa* y *S. aureus* por las consideraciones que ya hemos expuesto anteriormente, además de las propias de la cirugía mayor del trasplante, excepto en los receptores de una neumopatía séptica (fibrosis quística o bronquiectasias), en los que se realizará una profilaxis dirigida en función de los cultivos pretrasplante. Para la profilaxis inicial, nuestro grupo utiliza amoxicilina-ácido clavulánico 2 g más ceftacídima 2 g cada 3 h durante la cirugía y después de cada 8 h. Para los pacientes con neumopatía séptica, adecuamos el cultivo previo y añadimos una penicilina antiestafilocócica más tobramicina instilada o nebulizada empezando en el momento en que el paciente llega a la UCI. La duración de la profilaxis dependerá de los cultivos del donante y del receptor. Si los cultivos son negativos, se retiran al tercero o quinto día y si son positivos, se adecuan a ellos y se mantienen durante 15 días o hasta que sean negativos.

Infección fúngica

El primer punto que ha de tenerse en cuenta es que la duración del riesgo es muy prolongada, como mínimo un año, y es mayor si el paciente sufre bronquiolititis obliterante. Esto hace que la administración parenteral sea inviable. Por tanto, en este momento existen varias alternativas, como los triazoles, en concreto itraconazol, voriconazol y posaconazol, y la anfotericina B nebulizada.

El grupo de Pittsburg presentó recientemente su experiencia con voriconazol como profilaxis en 65 pacientes con una incidencia del 1,5% de aspergilosis invasora, comparándola al 23% de un grupo al que se le administró itraconazol, con o sin anfotericina B nebulizada en el momento del primer cultivo positivo. El problema del grupo de voriconazol fue que presentó hepatotoxicidad cerca del 40% de los pacientes³⁷. El papel de posaconazol no ha sido estudiado pero los resultados en pacientes con leucemia o trasplante de médula ósea hacen que puedan ser prometedores en el receptor de un trasplante de pulmón³⁸.

Las concentraciones en la vía aérea con 24 mg de anfotericina B liposomal son adecuadas para la protección frente a la infección por *Aspergillus* spp. durante un período de 15 días. Esta conclusión se basa en un estudio farmacocinético efectuado por nuestro grupo y todavía no publicado. En este estudio, las concentraciones medias de 12 muestras broncoscópicas a los 14 días después de la inhalación de 24 mg de anfotericina B liposomal fue de 4,13 µg/ml. Además, se realizó un ensayo clínico en que se incluyó un total de 104 pacientes, en el cual se diagnosticaron dos episodios infección fúngica invasora (1,9%).

A raíz de este ensayo clínico, en nuestro centro se sigue la siguiente pauta de profilaxis antifúngica en los receptores de un trasplante de pulmón: 25 mg de anfotericina B liposomal nebulizada: a) los dos primeros meses o hasta que la sutura esté completamente curada, tres veces por semana; b) del segundo al sexto mes, una vez por semana, y c) a partir del sexto mes, una vez cada 15 días. En caso

de que se produzca tos o broncoespasmo, se controla con salbutamol. En los casos de intolerancia a la nebulización o detección de especies resistentes a anfotericina B se administra voriconazol. Aunque puede administrarse itraconazol, ya que su espectro de acción cubre *Aspergillus* spp., su mala tolerancia digestiva incapacita su empleo en un buen número de pacientes.

Infección vírica

Epidemiología, clínica y tratamiento

La segunda causa más frecuente de infección, después de la bacteriana, es la infección por CMV. La incidencia sin profilaxis según la literatura médica ronda el 50%, una incidencia mucho más alta que en otro tipo de trasplantes. Este porcentaje puede acercarse al 75% de pacientes seronegativos que reciben un órgano seropositivo³⁹⁻⁴¹. Como veremos más adelante, a pesar de utilizar diferentes estrategias de prevención, la incidencia continúa siendo todavía elevada, y se sitúa alrededor del 7% el primer año postrasplante.

Los factores de riesgo relacionados con la enfermedad por CMV son parecidos a otros tipos de trasplantes. Así, se han incriminado la utilización de anticuerpos antilinfocitarios, el receptor seronegativo para CMV que recibe un pulmón de un donante seropositivo, la replicación del virus herpes 6 y una carga viral de CMV elevada estando el paciente asintomático¹⁸.

Con la utilización de la profilaxis, la forma de enfermedad más frecuente es el síndrome viral. La neumonitis por CMV tiene un comienzo insidioso y se manifiesta de forma inicial como un síndrome constitucional y fiebre. Posteriormente, puede presentar taquipnea y disnea. La hipoxemia está siempre presente. En la exploración física sólo se hallará taquipnea. Ante un deterioro de la función respiratoria durante el tratamiento de una neumonitis por CMV se ha de descartar primero rechazo agudo y superinfección por bacilos gramnegativos u hongos antes que mala evolución de la neumonitis por CMV. Las manifestaciones radiológicas son diversas, y lo más frecuente son infiltrados intersticiales y/o alveolares bilaterales en ambas bases. Los episodios más graves acontecen en los receptores seronegativos de donantes seropositivos (D+/R-). Característicamente, en las pruebas de función respiratoria las de difusión pueden ser las únicas que se alteren¹⁸.

El diagnóstico de la infección y de la enfermedad por CMV está establecido internacionalmente a partir de un artículo de Ljungman, Griffiths y Paya⁴² y, posteriormente, a partir de un documento de consenso del Grupo de Estudio de la Infección en el Trasplante de la SEIMC⁴³.

Para el tratamiento de la enfermedad por CMV se utiliza ganciclovir o foscarnet asociado o no a gammaglobulina hiperinmune. El tratamiento es, esencialmente, el mismo que en otros tipos de trasplante de órgano sólido. La utilización de gammaglobulina es controvertida y, en todo caso, su evidencia científica, si la tiene, viene derivada a partir de los estudios en trasplantados de médula ósea. Algunos autores recomiendan su uso en pacientes con neumonitis, afectación gastrointestinal, leucopenia grave y recaídas. La infección por cepas resistentes a ganciclovir es un problema emergente en la población trasplantada. Un estudio publicado en 2002 describió una incidencia cerca-

na al 10% de infección por cepas de CMV resistentes a ganciclovir, definidas por mutación del gen UL97, que era más frecuente en la población D+/R-⁴⁴.

De acuerdo con nuestro protocolo, cuando diagnosticamos una enfermedad por CMV iniciamos ganciclovir i.v. en dosis de 5 mg/kg/12 h. Por lo general, no se disminuye las dosis de tacrolimus o corticoides excepto en los casos de neumonitis. La azatioprina o el micofenolato se retiran. En los pacientes con neumonitis se asocia gammaglobulina hiperinmune en dosis de 200 mg/kg cada 48 h durante la primera semana de tratamiento. Se monitoriza la carga viral y si se observa un incremento significativo al final de la primera semana ha de sospecharse una infección por una cepa resistente a ganciclovir. Un incremento de la antigenemia al segundo o tercer día de tratamiento no es un hecho infrecuente. Cuando se utiliza ganciclovir se recomienda controlar, al menos semanalmente, el número de neutrófilos, que ha de mantenerse por encima de 1.000/ μ l. Cuando los neutrófilos descienden entre 500-1.000/ μ l se puede intentar mantener el ganciclovir, administrando factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), y cambiarlo sólo si la cifra de neutrófilos no se incrementa o se estabiliza en 24 h. Puede estar indicado el tratamiento con foscarnet, controlando convenientemente la función renal cuando se tenga que suspender el ganciclovir por toxicidad, o en los casos de sospecha fundada de resistencia a ganciclovir. La duración del tratamiento ha de ser de 15 días, excepto para los casos de neumonitis, en que se prolonga hasta tres semanas. Por lo general, la antigenemia cuantitativa es negativa al final del tratamiento, pero la cuantificación del ADN puede ser positiva, por lo que no serviría para la monitorización. Cuando el paciente tiene una infección asintomática se inicia tratamiento anticipado (véase más adelante).

Una alternativa al tratamiento con ganciclovir endovenoso es valganciclovir, cuya excelente farmacocinética, con una biodisponibilidad por vía oral que le permite conseguir concentraciones séricas similares a 5 mg/kg i.v. tras una dosis de 900 mg, permitiría el tratamiento ambulatorio. Nosotros nos planteamos utilizar valganciclovir en el tratamiento anticipado de la infección asintomática y en el caso del síndrome viral, siempre que el estado clínico del paciente lo permita y se haya descartado una neumonitis subclínica.

El pronóstico del receptor de un trasplante de pulmón con neumonitis es excelente y la mortalidad relacionada, prácticamente nula³⁹⁻⁴¹. De todas formas, puede darse cerca de un 15-20% de recaídas. Este hecho es más frecuente en receptores seronegativos y si la antigenemia persiste positiva al final del tratamiento.

Además de producir la enfermedad, el CMV puede producir una serie de efectos indirectos que tienen relación con situaciones de inmunomodulación. Por un lado, inundeprime al paciente y lo hace más susceptible a infecciones oportunistas y, por otro, le hace incrementar el riesgo de presentar un rechazo crónico del injerto¹⁸. Linda Sharples et al⁴⁵ realizaron una revisión excelente sobre los factores de riesgo de bronquiolitis obliterante en los receptores de un trasplante de pulmón. Utilizando el parámetro más objetivo, como puede ser la neumonitis, existen ocho estudios en siete centros con 543 pacientes que relacionan la neumonitis por CMV con la bronquiolitis obliterante. Por otra parte, estudios de tres centros con 154 casos en 302 tras-

plantados no hallan esta correlación. Tres estudios parecen describir una caída en la incidencia de bronquiolitis obliterante después del inicio de la profilaxis con ganciclovir⁴⁵. Aunque falta conocer la respuesta definitiva a esta pregunta y, sobre todo, saber si la profilaxis con ganciclovir puede disminuir la incidencia de bronquiolitis obliterante, sí parece que hay una asociación entre CMV y rechazo crónico en el trasplante de pulmón. Recientemente, se ha descrito una correlación entre la infección ocasionada por diferentes virus respiratorios y el desarrollo posterior de bronquiolitis obliterante, es decir, de rechazo crónico del injerto¹²⁻¹⁷.

La incidencia de neumonitis por virus herpes simple tipo 1 se describió al inicio de los programas de trasplante de pulmón cuando no se utilizaba profilaxis con ganciclovir y su incidencia se cifró entre el 5 y el 10%^{18,46}. Se asociaba frecuentemente a neumonía bacteriana o neumonitis por CMV. Es una entidad grave que causa infiltrados alveolares bilaterales e insuficiencia respiratoria. La mortalidad se cifraba próxima al 20%.

La incidencia de enfermedad linfoproliferativa tras el trasplante⁴⁷, relacionada con el VEB, en receptores de un injerto pulmonar varía según las series entre el 1,6 y el 20%, y es de 2 a 6 veces superior a otros tipos de trasplante de órgano sólido. Por otra parte, aparece de forma más precoz y tiene un curso más agresivo. Estas diferencias en la incidencia pueden ser debidas a distintas pautas de inmunosupresión, al número de receptores seronegativos para VEB y al porcentaje de pacientes pediátricos de las diferentes series. El riesgo es mayor en los receptores seronegativos para el VEB que reciben un injerto de un donante seropositivo. Aunque no de una forma concluyente, hay indicios que demuestran que otros virus de la familia de los *herpesviridae* podrían incrementar la actividad del VEB¹⁸.

Existen pocos estudios en la literatura médica que evalúen la incidencia de los virus diferentes al herpes que puedan causar infecciones respiratorias, y la mayoría de ellos están enfocados en buscar la relación entre ellos y el rechazo crónico del injerto. Kumar et al⁴⁸, de un total de 50 infecciones respiratorias, diagnosticaron 33 (66%) cuya etiología fue: rinovirus 9; coronavirus 8; virus respiratorio sincitial (VRS) 6; virus de la *influenza* A 5; virus de la *parainfluenza* 4, y *metapneumovirus* 1. La clínica inicial de todos los pacientes fue la de una infección del tracto respiratorio superior. Cuatro (8%) casos evolucionaron a neumonía. Milstone et al⁴⁹ estudiaron la frecuencia y las complicaciones de las infecciones respiratorias virales de 50 trasplantados pulmonares durante una temporada invernal. En 32 pacientes (64%) se produjeron 49 episodios sintomáticos.

La incidencia de neumonitis por adenovirus es muy baja; se cifra en alrededor del 1% de la población adulta trasplantada de pulmón¹⁸. Aparece en los primeros tres meses después del trasplante y tiene un curso muy agresivo, con necesidad de ventilación mecánica y una elevada mortalidad. Por contra, la incidencia en la población infantil es más elevada y el curso clínico también es muy agresivo. Es común el desarrollo de bronquiolitis obliterante en los supervivientes.

La infección por virus de la familia de los *paramixoviridae* no es infrecuente, pero hay muy poca información en la literatura médica. Wendt et al⁵⁰ informan de 19 episo-

dios en 18 pacientes de un total de 84 receptores de un trasplante de pulmón, lo que da una incidencia del 22%. La infección por VRS tiene predominio estacional (enero-junio) y la producida por virus de la *parainfluenza* anual. Dos pacientes presentaron neumonía y necesitaron ventilación mecánica. Se administró ribavirina en aerosol en 14 ocasiones sin efectos adversos. Un paciente falleció y dos presentaron una reducción permanente de la función respiratoria. En la literatura no hay referencias a la epidemiología y la clínica de la infección por VRS en trasplantados de pulmón. Existen dos estudios^{51,52} que evalúan la eficacia y seguridad de la ribavirina en aerosol en infecciones por VRS en trasplante de pulmón con resultados excelentes^{50,51}.

La incidencia de la infección por el virus de la *parainfluenza* es muy variable, entre el 10 y el 66%. La mayoría de episodios aparece después de un año del trasplante. Todos los pacientes inician el cuadro con una clínica de vías respiratorias altas, y un porcentaje no despreciable se complica con clínica de tracto respiratorio inferior y un 16% con neumonía. Aun así, el pronóstico es bueno. Si se realiza biopsia transbronquial por alteración de las pruebas funcionales respiratorias es frecuente hallar rechazo agudo concomitante. Existen estudios que han demostrado que hasta el 32% de los pacientes han desarrollado bronquiolitis obliterante, con una media de seis meses (intervalo 1-14) después de la infección por este virus.

La incidencia de infección por rinovirus es menor al 5%, en la mayoría de los casos es asintomática o cursa con sintomatología de vías respiratorias superiores. También se ha descrito su asociación con bronquiolitis obliterante¹⁸.

Prevención de la infección por CMV

Hay dos estrategias para la prevención de la infección por CMV en el trasplante de órgano sólido y en el de pulmón en particular: la profilaxis y el tratamiento anticipado. La profilaxis supone administrar un antiviral con o sin gammaglobulina hiperinmune a todos los pacientes trasplantados. El tratamiento anticipado significa administrar antivirales a aquellos pacientes que están en riesgo porque tienen una carga viral significativa o se les ha administrado un determinado tratamiento, como pueden ser los anticuerpos antilinfocitarios. En el trasplante de pulmón han de utilizarse las dos estrategias de prevención en combinación.

Es difícil realizar recomendaciones en este tipo de trasplante, puesto que la mayoría de estudios son de cohorte y no existen estudios aleatorizados. En general, la profilaxis con ganciclovir intravenoso retrasa la aparición de la enfermedad por CMV pero no la evita, y se observa enfermedad por CMV tardía (hasta 2 años), incluso tras profilaxis mantenidas durante los primeros seis meses postrasplante^{53,54}.

La excelente biodisponibilidad de valganciclovir permite obviar la necesidad de utilizar la vía intravenosa durante períodos largos de tiempo, manteniendo concentraciones plasmáticas elevadas después de su administración oral. Zamora et al⁵⁵ determinaron la seguridad y eficacia de valganciclovir en receptores de un trasplante de pulmón. Un total de 90 receptores de un trasplante de pulmón que sobrevivían más de 30 días recibieron gammaglobulina anti-CMV asociada a ganciclovir intravenoso y, cuando se iniciaba la ingesta oral, valganciclovir 450 mg/12 h hasta

completar 180, 270 o 365 días, respectivamente, como profilaxis. Posteriormente, los pacientes fueron controlados y tratados al diagnosticarse una infección significativa. Los resultados se compararon con un grupo histórico (140 pacientes) que recibieron dosis alta de aciclovir después de ganciclovir intravenoso más gammaglobulina anti-CMV. La enfermedad por CMV fue significativamente menor en el grupo con valganciclovir (2,2% frente a 20%; $p < 0,01$). No se observaron diferencias al prolongar más de 180 días la duración de la profilaxis. Nuestro grupo, en colaboración con el grupo de trasplante pulmonar de la SEPAR, realizó un estudio similar. Un grupo prospectivo de 76 pacientes recibió ganciclovir i.v. 10 mg/kg/día hasta que toleraban la ingesta oral y después valganciclovir 900 mg/24 h hasta completar 120 días. Este grupo se comparó con un grupo de 83 controles históricos que recibieron ganciclovir endovenoso durante 21 días seguido de ganciclovir oral en dosis de 1 g/8 h hasta completar 120 días. Asimismo, después de la profilaxis se realizaba tratamiento anticipado de todos los episodios de infección por CMV significativa. La incidencia de enfermedad por CMV en el grupo de valganciclovir fue del 7,9%, algo superior a la del estudio de Zamora (2,2%), y sin diferencias significativas con el grupo control histórico (16,1%). En ambos estudios, valganciclovir fue bien tolerado, con una tasa de neutropenia similar a la reportada para ganciclovir. En cuanto a utilizar el tratamiento anticipado como única estrategia de prevención en el trasplante de pulmón, el gran problema radica en que en dicho trasplante el seguimiento ha de realizarse durante un tiempo muy prolongado y algunos pacientes no siguen los controles, de manera que el riesgo para el desarrollo de neumonitis puede ser elevado. Por todo ello desaconsejamos esta estrategia como la única que aplicar en el trasplante de pulmón.

Según los datos existentes y nuestra experiencia personal, consideramos que la profilaxis universal seguida del tratamiento anticipado es la mejor estrategia para la prevención de la enfermedad por CMV en el trasplantado de pulmón. Recomendamos ganciclovir intravenoso en dosis de 5 mg/kg/12 h, hasta que se tolere la vía oral y después, un cambio a valganciclovir en dosis de 450/12 h, hasta el tercer mes después del trasplante. En los pacientes de alto riesgo (D+/R-) debe administrarse gammaglobulina intravenosa, siempre en asociación con ganciclovir. A partir de este momento iniciamos monitorización con antigenemia y tratamiento anticipado con ganciclovir intravenoso (5 mg/kg/12 h) o valganciclovir (900 mg/12 h) en caso de infección clínica significativa. La monitorización debería ser semanal al menos hasta el sexto mes, y posteriormente, en cada visita médica hasta el segundo año postrasplante. El tratamiento anticipado se inicia en las siguientes situaciones: 1) ante cualquier evidencia de replicación en pacientes de alto riesgo (D+/R-), y 2) en los casos de receptor seropositivo para CMV en circunstancias de antigenemia elevada (variable en función de la técnica y del laboratorio), de aumento progresivo de sus valores o de positividad asociada a tratamiento de rechazo.

El futuro de la infección por CMV como la de otros *herpesviridae* como el VEB pasa por la vacunación de los receptores seronegativos y, sobre todo, por la utilización de inmunoterapia adaptativa. Algunos grupos europeos han reportado su experiencia en trasplante de órgano sólido con resultados muy esperanzadores⁵⁶.

Bibliografía

- Kawai A, Paradis IL, Keenan RJ, Hardesty RL, Hattler BG, Pham SM, et al. Lung transplantation at the University of Pittsburgh: 1982 to 1994. *Clin Transpl.* 1994;111-20.
- Knoop C, Estenne M. Acute and chronic rejection after lung transplantation. *Semin Respir Crit Care Med.* 2006;27:521-33.
- Venuta F, Rendina EA, De Giacomo T, Della RG, Quattrucci S, Vizza CD, et al. Improved results with lung transplantation for cystic fibrosis. *Transplant Proc.* 2001;33:1632-3.
- Corris PA, Christie JD. Update in transplantation 2006. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:432-5.
- Pierson RN 3rd. Lung transplantation: current status and challenges. *Transplantation.* 2006;81:1609-15.
- The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation 2006. <http://www.ishlt.org/>
- Al-Githmi I, Batawil N, Shigemura N, Hsin M, Lee TW, He GW, et al. Bronchiolitis obliterans following lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;30:846-51.
- Knoop C, Estenne M. Acute and chronic rejection after lung transplantation. *Semin Respir Crit Care Med.* 2006;27:521-33.
- Whitehead B, Rees P, Sorensen K, Bull C, Higenbottam TW, Wallwork J, et al. Incidence of obliterative bronchiolitis after heart-lung transplantation in children. *J Heart Lung Transplant.* 1993;12:903-8.
- Bando K, Paradis IL, Komatsu K, Konishi H, Matsushima M, Keena RJ, et al. Analysis of time-dependent risks for infection, rejection, and death after pulmonary transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;109:49-57.
- Tikkanen JM, Kallio EA, Bruggeman CA, Koskinen PK, Lemström KB. Prevention of cytomegalovirus infection-enhanced experimental obliterative bronchiolitis by antiviral prophylaxis or immunosuppression in rat tracheal allografts. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:672-9.
- Winter JB, Gouw AS, Groen M, Wildevuur C, Prop J. Respiratory viral infections aggravate airway damage caused by chronic rejection in rat lung allografts. *Transplantation.* 1994;57:418-22.
- Kaiser L, Aubert JD, Pache JC, Deffernez C, Rochat T, Garbino J, et al. Chronic rhinoviral infection in lung transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:1392-9.
- Kumar D, Erdman D, Keshavjee S, Peret T, Tellier R, Hadjiliadis D, et al. Clinical impact of community-acquired respiratory viruses on bronchiolitis obliterans after lung transplant. *Am J Transplant.* 2005;5:2031-6.
- Khalifah AP, Hachem RR, Chakinala MM, Schechtman KB, Patterson GA, Schuster DP, et al. Respiratory viral infections are a distinct risk for bronchiolitis obliterans syndrome and death. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:181-7.
- Billings JL, Hertz MI, Savik K, Wendt CH. Respiratory viruses and chronic rejection in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2002;21:559-66.
- Vilchez RA, Dauber J, Kusne S. Infectious etiology of bronchiolitis obliterans: the respiratory viruses connection – myth or reality? *Am J Transplant.* 2003;3:245-9.
- Gavaldà J, Román A, Pahissa A. Risks and epidemiology of infections after lung or heart-lung transplantation. En: Bowden R, Ljungman P, Paya CV, editors. *Transplant infections.* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2003. p. 62-85.
- Read RC, Shankar S, Rutman A, Feldman C, Yacoub M, Cole PJ, et al. Ciliary beat frequency and structure of recipient and donor epithelia following lung transplantation. *Eur Respir J.* 1991;4:796-801.
- Shankar S, Fulsham L, Read RC, Theodoropoulos S, Cole PJ, Madden B, et al. Mucociliary function after lung transplantation. *Transplant Proc.* 1991;23:1222-3.
- Herve P, Silbert D, Cerrina J, Simonneau G, Darteville P. Impairment of bronchial mucociliary clearance in long-term survivors of heart/lung and double-lung transplantation. The Paris-Sud Lung Transplant Group. *Chest* 1993;103:59-63.
- Paradis IL, Marrari M, Zeevi A, Duquesnoy RJ, Griffith BP, Hardesty RL, et al. HLA phenotype of lung lavage cells following heart-lung transplantation. *J Heart Transplant.* 1985;4:422-5.
- Dromer C, Nashef SA, Velly JF, Martigne C, Couraud L. Tuberculosis in transplanted lungs. *J Heart Lung Transplant.* 1993;12:924-7.
- Miller RA, Lanza LA, Kline JN, Geist LJ. *Mycobacterium tuberculosis* in lung transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:374-6.
- Ridgeway AL, Warner GS, Phillips P, Forshag MS, McGiffin DC, Harden JW, et al. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* to recipients of single lung transplants from the same donor. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153:1166-8.
- Bravo C, Roldán J, Román A, Degracia J, Majo J, Guerra J, et al. Tuberculosis in lung transplant recipients. *Transplantation.* 2005;79:59-64.
- Roberts SA, Franklin JC, Mijch A, Spelman D. Nocardia infection in heart-lung transplant recipients at Alfred Hospital, Melbourne, Australia, 1989-1998. *Clin Infect Dis.* 2000;31:968-72.
- Husain S, McCurry K, Dauber J, Singh N, Kusne S. Nocardia infection in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2002;21:354-9.
- Aguado JM, Herrero JA, Gavaldà J, Torre-Cisneros J, Blanes M, Rufi G, et al. Clinical presentation and outcome of tuberculosis in kidney, liver, and heart transplant recipients in Spain. *Spanish Transplantation Infection Study Group, GESITRA.* Transplantation. 1997;63:1278-86.
- Cahill BC, Hibbs JR, Savik K, Juni BA, Dosland BM, Edin-Stibbe C, et al. *Aspergillus* airway colonization and invasive disease after lung transplantation. *Chest.* 1997;112:1160-4.
- Paradowski LJ. Saprophytic fungal infections and lung transplantation – Revisited. *J Heart Lung Transplant.* 1997;16:524-31.
- Westney GE, Kesten S, De Hoyos A, Chapparro C, Winton T, Maurer JR. *Aspergillus* infection in single and double lung transplant recipients. *Transplantation.* 1996;61:915-9.
- Kramer MR, Denning DW, Marshall SE, Ross DJ, Berry G, Lewiston NJ, et al. Ulcerative tracheobronchitis after lung transplantation. A new form of invasive aspergillosis. *Am Rev Resp Dis.* 1991;144:552-6.
- Ruiz I, Gavaldà J, Monforte V, Len O, Román A, Bravo C, et al. Donor-to-host transmission of bacterial and fungal infections in lung transplantation. *Am J Transplant.* 2006;1:178-82.
- Flume PA, Egan TM, Paradowski LJ, Detterbeck FC, Thompson JT, Yankaskas JR. Infectious complications of lung transplantation. Impact of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149:1601-7.
- Doull LJ. Recent advances in cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 2001;85:62-6.
- Husain S, Paterson DL, Studer S, Pilewski J, Crespo M, Zaldonis D, et al. Voriconazole prophylaxis in lung transplant recipients. *Am J Transplant.* 2006;6:3008-16.
- Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, Chandrasekar P, Langston A, Tarantolo SR, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 2007;356:335-47.
- Duncan AJ, Dummer JS, Paradis IL, Dauber JH, Yousem SA, Zenati MA, et al. Cytomegalovirus infection and survival in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 1991;10:638-44.
- Ettinger NA, Bailey TC, Trulock EP, Storch GA, Anderson D, Raab S, et al. Cytomegalovirus infection and pneumonitis. Impact after isolated lung transplantation. Washington University Lung Transplant Group. *Am Rev Respir Dis.* 1993;147:1017-23.
- Soghikian MV, Valentine VG, Berry GJ, Patel HR, Robbins RC, Theodore J. Impact of ganciclovir prophylaxis on heart-lung and lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 1996;15:881-7.
- Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2002;34:1094-7.
- Torre-Cisneros J, Fortún J, Aguado JM, De la Cámara R, Cisneros JM, Gavaldà J, et al. Consensus document from GESITRA-SEIMC on the prevention and treatment of cytomegalovirus infection in transplanted patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23:424-37.
- Limaye AP, Raghu G, Koelle DM, Ferrenberg J, Huang ML, Boeckh M. High incidence of ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection among lung transplant recipients receiving preemptive therapy. *J Infect Dis.* 2002;185:20-7.
- Sharples L, McNeil K, Stewart S, Wallwork J. Risk factors for bronchiolitis obliterans: a systematic review of recent publications. *J Heart Lung Transplant.* 2002;21:271-81.
- Holt ND, Gould FK, Taylor CE, Harwood JF, Freeman R, Healy MD, et al. Incidence and significance of noncytomegalovirus viral respiratory infection after adult lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1997;16:416-9.
- Raj R, Frost AE. Lung retransplantation after posttransplantation lymphoproliferative disorder (PTLD): a single-center experience and review of literature of PTLD in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24:671-9.
- Kumar D, Erdman D, Keshavjee S, Peret T, Tellier R, Hadjiliadis D, et al. Clinical impact of community-acquired respiratory viruses on bronchiolitis obliterans after lung transplant. *Am J Transplant.* 2005;5:2031-6.
- Milstone AP, Brumble LM, Barnes J, Estes W, Loyd JE, Pierson RN 3rd, et al. A single-season prospective study of respiratory viral infections in lung transplant recipients. *Eur Respir J.* 2006;28:131-7.
- Wendt CH, Fox JM, Hertz MI. Paramyxovirus infection in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 1995;14:479-85.
- Glanville AR, Scott AI, Morton JM, Aboyou CL, Plitt ML, Carter IW, et al. Intravenous ribavirin is a safe and cost-effective treatment for respiratory syncytial virus infection after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24:2114-9.
- McCurdy LH, Milstone A, Dummer S. Clinical features and outcomes of paramyxoviral infection in lung transplant recipients treated with ribavirin. *J Heart Lung Transplant.* 2003;22:745-53.

53. Soghikian MV, Valentine VG, Berry GJ, Patel HR, Robbins RC, Theodore J. Impact of ganciclovir prophylaxis on heart-lung and lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 1996;15:881-7.
54. Hertz MI, Jordan C, Savik SK, Fox JM, Park S, Bolman RM 3rd, et al. Randomized trial of daily versus three-times-weekly prophylactic ganciclovir after lung and heart-lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1998;17:913-20.
55. Zamora MR, Nicolls MR, Hodges TN, Marquesen J, Astor T, Grazia T, et al. Following universal prophylaxis with intravenous ganciclovir and cytomegalovirus immune globulin, valganciclovir is safe and effective for prevention of CMV infection following lung transplantation. *Am J Transplant*. 2004;4:1635-42.
56. Einsele H, Hebart H. CMV-specific immunotherapy. *Hum Immunol*. 2004;65:558-64.

NOTA

Los artículos publicados en la sección "Formación Médica Continuada" forman parte de grupos temáticos específicos (antibiograma, antimicrobianos, etc.). Una vez finalizada la publicación de cada tema, se irán presentando al Sistema Español de Acreditación de la Formación Médica Continuada (SEAFORMEC) para la obtención de créditos.

Una vez concedida la acreditación, ésta se anunciará oportunamente en la Revista y se abrirá un período de inscripción gratuito para los socios de la SEIMC y suscriptores de la Revista, al cabo del cual se iniciará la evaluación, durante un mes, que se realizará a través de la web de Ediciones Doyma.

ANEXO

1. **En el trasplante de pulmón:**
 - a) La lesión de preservación del injerto favorece la infección.
 - b) La enfermedad por citomegalovirus es la infección más frecuente.
 - c) Es obligatorio realizar un drenaje quirúrgico de los senos paranasales antes del trasplante en los pacientes afectados de una fibrosis quística.
 - d) La infección por virus respiratorios favorece la progresión a rechazo crónico.
 - e) Las respuestas a y b son ciertas.
2. **En el trasplante de pulmón, es falso que:**
 - a) La infección más frecuente del donante es la colonización del injerto.
 - b) La detección de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente contraindicaría el trasplante en un paciente con fibrosis quística.
 - c) No hay ningún estudio que haya podido determinar una mayor o menor incidencia de infección con las diferentes pautas de inmunosupresión.
 - d) Los microorganismos que colonizan con más frecuencia el injerto y que hay que considerar en toda profilaxis antibacteriana son *P. aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*.
 - e) La causa más frecuente de muerte en los pacientes con bronquiolititis obliterante es la infección.
3. **Con relación a la epidemiología de la infección bacteriana, es falso que:**
 - a) La infección más frecuente sea respiratoria.
 - b) El aclaramiento mucociliar es un mecanismo de defensa importante en estos pacientes.
 - c) La etiología más frecuente de las neumonías sea por bacilos gramnegativos.
 - d) La incidencia de infección por *Legionella pneumophilla* sea muy baja.
 - e) La bronquiolititis obliterante es un factor de riesgo de infección bacteriana.
4. **Respecto al tratamiento de la infección bacteriana en el trasplante de pulmón, es falso que:**
 - a) El tratamiento de la tuberculosis debería ser isoniácida, etambutol, piracinamida y ofloxacino los primeros tres meses; posteriormente se retira la piracinamida y el resto se mantiene entre 18 y 24 meses.
 - b) En caso de que la sutura esté isquémica y se aísle un microorganismo significativo debe asociarse al tratamiento colistina o tobramicina nebulizada.
 - c) Deben tratarse las colonizaciones por *P. aeruginosa* que acontecen dentro de los tres primeros meses postrasplante.
 - d) Los macrólidos son los fármacos de elección de la neumonía atípica.
 - e) Los aminoglucósidos sistémicos deben evitarse por su riesgo de nefrotoxicidad sinérgica con los inmunosupresores anticalcineurínicos.
5. **En la prevención de la infección bacteriana en el trasplante de pulmón, es cierto que:**
 - a) Debemos diferenciar los receptores portadores de una neumopatía séptica (bronquiectasias, fibrosis quística) de los no séptica.
 - b) La pauta inicial de los portadores de una neumopatía séptica debe adecuarse a los cultivos previos.
 - c) Inicialmente, debe tenerse en cuenta la posible infección del donante cubriendo las especies más frecuentes, es decir, *S. aureus* y *P. aeruginosa*.
 - d) La duración de la profilaxis en los receptores de una neupatía no séptica será de 3-5 días si los cultivos del donante son negativos.
 - e) Todas las respuestas son ciertas.
6. **Respecto a la infección fúngica a los portadores de un trasplante de pulmón, es falso que:**
 - a) El galactomanano no es útil en el diagnóstico de una aspergilosis invasora en estos pacientes.
 - b) La traqueobronquitis ulcerativa es una forma característica de enfermedad.
 - c) La incidencia de aspergilosis invasora con profilaxis se cifra en alrededor del 4%.
 - d) Recientemente se ha demostrado que el posaconazol puede ser el fármaco de elección para la prevención de la infección fúngica invasora en estos pacientes.
 - e) El único tipo en la etiología más frecuente es *Aspergillus* spp., a diferencia del resto, en que típicamente este tipo de infecciones son debidas a *Candida* spp.
7. **En el tratamiento de la aspergilosis invasora, es falso que:**
 - a) La presencia de signos sugestivos de aspergilosis invasora en la tomografía computarizada helicoidal de tórax nos obliga a realizar técnicas diagnósticas invasivas para intentar su diagnóstico y, probablemente, plantearnos el inicio del tratamiento en espera de resultados, incluso en ausencia de clínica.
 - b) Una secuencia lógica de tratamiento sería aplicar primero una terapia intravenosa con voriconazol o anfotericina B liposomal hasta la desaparición de los signos radiológicos, o como mínimo hasta detener la progresión de la enfermedad, y, posteriormente, continuar con voriconazol o itraconazol oral de 12 a 18 meses.
 - c) Un estudio reciente demuestra que el tratamiento de elección de la aspergilosis invasora es la combinación de voriconazol y caspofungina.
 - d) La traqueobronquitis ulcerativa puede ser tratada incrementando el intervalo de dosificación de la anfotericina B liposomal nebulizada a tres veces por semana.
 - e) El fracaso terapéutico puede ser tratado con posaconazol.
8. **Respecto a la infección por citomegalovirus (CMV), es falso que:**
 - a) Actualmente el factor de riesgo más importante para que un trasplantado tenga una enfermedad por CMV es que sea CMV negativo y reciba un pulmón de un donante CMV positivo.
 - b) La incidencia al primer año postrasplante es menor del 10%.
 - c) Debamos tratar con ganciclovir siempre que se evidencia replicación.
 - d) La forma de enfermedad más frecuente es el síndrome viral.
 - e) La alteración más común en las pruebas de función respiratoria en el contexto de una neumonitis es una alteración de la difusión.
9. **Respecto a la profilaxis de la enfermedad por CMV, es falso que:**
 - a) La mejor estrategia de prevención es el tratamiento anticipado.
 - b) Ganciclovir i.v. es la mejor estrategia de prevención, hasta que el paciente tolere la ingesta oral, seguir con valganciclovir hasta el día 120 y posteriormente, tratamiento anticipado.
 - c) En los receptores seronegativos que reciben un órgano de un donante seropositivo realizaremos tratamiento anticipado ante cualquier evidencia de replicación.
 - d) El tratamiento anticipado nos obliga a hacer monitorización mediante antigenemia cuantitativa en cada visita médica hasta un año postrasplante.
 - e) En caso de intolerancia a ganciclovir i.v. se puede administrar valganciclovir por sonda nasogástrica.
10. **En el tratamiento de la enfermedad por CMV, es falso que:**
 - a) El tratamiento de elección sea ganciclovir.
 - b) El incremento de la antigenemia los primeros días pueda ser normal.
 - c) Siempre deba administrarse gammaglobulina.
 - d) El incremento de la antigenemia al final de la primera semana deba hacernos sospechar una infección por una cepa resistente a ganciclovir.
 - e) Foscarnet puede ser una alternativa terapéutica para el tratamiento de la infección por cepas resistentes a ganciclovir.