

Evaluación de las enfermedades infecciosas en el candidato a un trasplante de órgano sólido

Josefina Ayats-Ardite, José Miguel Cisneros-Herreros, José Luis Pérez-Sáenz (coordinador) y Julián de la Torre-Cisneros

Grupo de Estudio de las Infecciones en Trasplantados (GESITRA). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC).

FUNDAMENTO. La infección es una causa mayor de morbilidad y mortalidad en el trasplantado de órgano sólido. Muchas de estas infecciones se pueden prevenir, o aminorar sus efectos, mediante la correcta evaluación del candidato en el período pretrasplante. La formulación de recomendaciones de consenso puede ayudar a establecer medidas diagnósticas, preventivas y terapéuticas más racionales.

OBJETIVO. Elaborar unas guías sobre la evaluación infecciosas de los candidatos a un trasplante consensuadas por profesionales diversos y auspiciadas por sociedades científicas españolas.

MATERIAL Y MÉTODOS. Un grupo de cuatro profesionales, microbiólogos e infectólogos, elaboran un borrador por encargo del Grupo de Infecciones en Trasplantados (GESITRA) de la SEIMC, que es aprobado tras discusión interna entre todos los miembros de ese Grupo. El documento de GESITRA es presentado, a través de la Organización Nacional de Trasplantes, a los diferentes profesionales relacionados con esta actividad para que aporten sus sugerencias.

RESULTADOS. Se presenta el documento final que incluye todas las modificaciones y sugerencias aportadas durante el proceso de elaboración arriba mencionado. Este documento se centra en varios apartados: *a)* diagnóstico de las infecciones activas y latentes e identificación de los factores de riesgo en el candidato; *b)* la actitud a adoptar ante las infecciones diagnosticadas durante la evaluación pretrasplante y su oportuno tratamiento; *c)* describir las infecciones que contraindican el trasplante, y *d)* prevenir la aparición de complicaciones infecciosas postrasplante mediante un programa de vacunaciones y la educación sanitaria de pacientes, familiares y personas que convivirán con él.

DISCUSIÓN. El proceso antes citado ha permitido elaborar un documento amplio con un enfoque multidisciplinario, que formula recomendaciones concretas. Se reconoce la conveniencia de ser revisado sistemáticamente en el transcurso del tiempo.

Palabras claves: Evaluación pretrasplante. Infecciones. Recomendaciones.

Correspondencia: Dr. J.L. Pérez.
Servicio de Microbiología. Hospital Son Dureta.
Andrea Doria, 55. 07014 Palma de Mallorca. España.
Correo electrónico: jl.perez@hsd.es

Manuscrito recibido el 03-06-02; aceptado el 01-07-02.

448 Enferm Infec Microbiol Clin 2002;20(9):448-61

Infectious disease assessment in solid organ transplant candidates

BACKGROUND. Infections are one of the leading causes of morbidity and mortality in solid organ transplant recipients. Many of these infections can be prevented or their effects reduced by accurate preoperative evaluation of risk in the transplantation candidate. The elaboration of guidelines using a multidisciplinary approach can help to establish more rational diagnostic, therapeutic, and preventive measures in this setting.

OBJECTIVE. To elaborate guidelines for the assessment of infectious diseases in transplant candidates, based on consensus among professionals in this field and under the auspices of Spanish scientific societies.

MATERIAL AND METHODS. The Infections in Transplant Patients Group (GESITRA), within the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), appointed a panel of four microbiologists and infectious disease specialists to elaborate a draft of the guidelines, which was subsequently approved by all the members of this Group. With the support of the National Transplant Organization, the GESITRA document was then presented to various professionals in this field so they could provide their comments and suggestions.

RESULTS. The final document, after incorporation of all appropriate modifications and suggestions, is presented herein. The guidelines focus on the following: *a)* diagnosis of active and latent infections, and identification of risk factors in the candidate; *b)* recommended approach for infections diagnosed during the evaluation process and their corresponding treatment; *c)* definition of infections contraindicating transplantation; and *d)* prevention of post-transplantation infectious complications by systematic vaccination and instruction on preventive measures provided to patients, their relatives, and persons living with them.

DISCUSSION. Using a multidisciplinary approach that included the efforts of experts in the field and the collaboration of scientific societies, a comprehensive document containing specific recommendations was elaborated. Systematic review of the guidelines in the future is considered worthwhile by both the authors and supporters of this document.

Key words: Pretransplant valuation. Infections. Guidelines.

Introducción

Las complicaciones infecciosas continúan siendo la causa principal, junto al rechazo, de la morbilidad y mortalidad después del trasplante de órganos, facilitadas por la situación de inmunodepresión propia del paciente que ha sido transplantado. Muchas de estas complicaciones tienen un origen exógeno, incluyendo las producidas por aquellos patógenos transmitidos por el órgano transplantado. En otras ocasiones, es el propio receptor quien alberga previamente, de forma crónica o latente, microorganismos que pueden reactivarse. Sea como fuere, una u otra situación no son compartimentos cerrados sino que, por el contrario, están relacionadas entre sí. Lo que es más importante, ciertas complicaciones pueden prevenirse, o sus efectos negativos aminorarse, a partir de la correcta evaluación de donante y receptor. Así, la selección y preparación del candidato en lo que concierne a los procesos infecciosos será una actividad imprescindible en los programas de trasplante, y es el motivo del presente documento. De su calidad dependen, en buena parte, los resultados del programa y una más apropiada utilización de un recurso limitado.

Objetivos

Las estrategias diagnósticas, incluidas las pruebas de laboratorio, que se deben aplicar en la evaluación de los potenciales candidatos son diferentes de las recomendables una vez se ha producido el trasplante, y van encaminadas al cribado lo más preciso posible de aquellos patógenos más habituales que puedan condicionar la aparición posterior de las complicaciones infecciosas. Por esta razón, en todo programa de trasplante debiera participar un especialista en enfermedades infecciosas y contar con un laboratorio de microbiología bien dotado técnica y profesionalmente. Entre los objetivos concretos que se han de perseguir, hay que citar los siguientes:

1. Diagnóstico y tratamiento de las infecciones activas en el candidato.
2. Identificación de los factores de riesgo para el desarrollo de infecciones postrasplante.
3. Prevención, durante la espera, de las infecciones postrasplante.
4. Participación, junto a los demás miembros del programa, en la decisión sobre la aceptación o la exclusión del candidato a un trasplante.

De acuerdo con estos objetivos concretos, los métodos a aplicar, con la participación de los especialistas antes citados se resumen en la tabla 1.

Diagnóstico de las infecciones activas y latentes, e identificación de los factores de riesgo de infección postrasplante

Los candidatos a un trasplante debieran ser evaluados previamente por un especialista con experiencia, quien debe realizar una completa historia clínica, una exploración física cuidadosa y solicitar diversas exploraciones complementarias.

TABLA 1. Metodología que debe seguirse en la evaluación de un candidato a un trasplante

Diagnóstico de las infecciones activas y latentes, e identificación de los factores de riesgo de infección postrasplante
Historia clínica
Exploración física completa
Exploraciones complementarias
Actitud ante las infecciones latentes y la colonización por bacterias multirresistentes y hongos
Infección tuberculosa
Infección luética
Colonización por bacterias multirresistentes y hongos
Tratamiento de las infecciones activas más comunes
Sinusitis crónica
Neumonía
Infecciones urinarias de repetición
Peritonitis bacteriana espontánea
Hepatitis crónica
Toma de decisiones sobre aquellas infecciones que contraindican un trasplante
Prevención de las infecciones postrasplante
Vacunaciones
Profilaxis de la tuberculosis
Vigilancia de los portadores de bacterias multirresistentes
Educación sanitaria del candidato a un trasplante

TABLA 2. Antecedentes de enfermedades infecciosas que se han de considerar en el candidato a un trasplante

<i>Orofaringe:</i> caries dental, sinusitis, faringitis, infecciones por el virus del herpes simple
<i>Respiratorias:</i> neumonía, tuberculosis
<i>Cardiovasculares:</i> enfermedades valvulares, soplo cardíaco
<i>Gastrointestinales:</i> diverticulitis, diarrea, hepatitis (A, B, C), parasitosis intestinales, colelitiasis
<i>Genitourinarias:</i> infecciones del tracto urinario, prostatitis, vaginitis, uretritis, herpes genital, verrugas genitales, sífilis, gonorrea, enfermedad pélvica inflamatoria, infecciones por <i>Chlamydia</i>
<i>Cutáneas:</i> infecciones de la piel y de las uñas, varicela y zóster
<i>Osteoarticulares:</i> osteomielitis, presencia de prótesis articulares
<i>Enfermedades infecciosas propias de la infancia:</i> sarampión, rubéola, varicela, etc.
<i>Otras:</i> mononucleosis, otras enfermedades no incluidas en los apartados anteriores

Historia clínica

Es obligado realizar una historia clínica completa y detallada, prestando especial atención a las infecciones previas que haya podido padecer el candidato, a la exposición a ciertos agentes infecciosos, incluyendo aquéllos poco frecuentes o relacionados con viajes a otras áreas geográficas, así como registrar las vacunaciones del candidato y de las personas que con él conviven. Además, debe consignarse con precisión el tratamiento inmunosupresor, presente o pasado (tipo y duración), y las alergias a los antimicrobianos confirmadas o probables.

Antecedentes de enfermedades infecciosas

La tabla 2 ofrece una guía de aquellas enfermedades infecciosas que deben tenerse en cuenta al elaborar la historia médica del candidato.

TABLA 3. Antecedentes de exposición en el candidato a un trasplante

Viajes o estancias: residencia previa o viaje a áreas geográficas asociadas a micosis o parasitosis endémicas, especialmente histoplasmosis, estrongiloidosis, paludismo
<i>Tuberculosis:</i> convivencia con enfermos, resultado de pruebas de PPD previas, enfermedad tratada, anomalías radiográficas compatibles
<i>Exposición a patógenos de transmisión parenteral:</i> muy en particular los del VIH
<i>Contacto con animales y mascotas:</i> domésticos o no; exposición a <i>Brucella</i>
<i>Exposición ocupacional:</i> agricultura, ganadería
<i>Contacto frecuente con niños:</i> enfermedades exantemáticas
<i>Hábitos dietéticos:</i> consumo de carne, pescado o vegetales crudos, productos lácteos no higienizados, fuente del agua para la ingesta
<i>Prácticas sexuales de riesgo</i>
<i>Exposición por las aficiones y durante el tiempo de ocio</i>

PPD: pruebas de intradermorreacción a la tuberculina; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

TABLA 4. Exploraciones complementarias que se deben solicitar en la evaluación del candidato a un trasplante*

Prueba cutánea de la tuberculina (efecto <i>booster</i> y test de anergia)
Radiografía de tórax y de senos paranasales
Cultivos de sangre, orina, esputo, heces y de todos aquellos focos con sospecha de una infección activa
Cultivos de vigilancia de bacterias multirresistentes**
Examen parasitológico de las heces o de otras muestras si se sospecha una infestación activa o si existen antecedentes clinicoepidemiológicos
Marcadores serológicos (y de otro tipo) de las infecciones latentes: VIH-1 y 2, hepatitis B, C y D, VHS-1 y 2, VVZ, CMV, VEB, <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Treponema pallidum</i>
Obtención de suero y otras muestras para archivo y análisis futuro

*VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VHS: virus del herpes simple; VVZ: virus varicela-zóster; CMV: citomegalovirus humano; VEB: virus de Epstein-Barr.

**Opcional, o en función de las condiciones de cada centro.

Historia de exposición

Resulta fundamental conocer los antecedentes de riesgo a los que haya podido estar expuesto el candidato a un trasplante de órganos con el fin de prevenir o reducir las consecuencias negativas en el período posttrasplante, para lo que deberá realizarse un interrogatorio exhaustivo de aquél. No debe olvidarse la exposición a agentes poco comunes que hayan podido adquirirse como consecuencia de viajes y, más recientemente, por contacto con la población emigrante de otras áreas geográficas; del mismo modo, se prestará atención a aquellas enfermedades a las que haya podido estar expuesto el futuro receptor a partir de los familiares y convivientes. En la tabla 3 se ofrece una guía con este propósito.

Historia de vacunaciones

El conocimiento de las vacunas que se le han administrado a un potencial receptor es fundamental para

evaluar los riesgos y obrar en consecuencia durante el período previo al trasplante (ver más adelante). En la medida de lo posible, debe averiguarse de la manera más precisa cuáles han sido éstas, y si se han completado o no. También es deseable conocer, siempre que se pueda, el calendario vacunal de las personas que conviven con el candidato, tratando de identificar aquellos que hayan sido vacunados recientemente con vacunas vivas.

Exploración física

La exploración física del candidato a un trasplante debe ser minuciosa y completa, de manera que no pasen desapercibidos los signos de infecciones activas o latentes que pudieran comprometer los resultados del trasplante.

Exploraciones complementarias

Las exploraciones complementarias a realizar en el candidato pretenden la identificación de aquellas infecciones latentes que puedan reactivarse después del trasplante y pongan en peligro la integridad funcional del órgano o la supervivencia del paciente, sobre todo porque algunas pueden prevenirse mediante las actuaciones apropiadas durante la espera. La tabla 4 resume aquellas que se consideran aconsejables.

Prueba intradermorreacción a la tuberculina (PPD): aspectos metodológicos

Metodología. Inyectar 0,1 ml de tuberculina de 2 UT (PPD RT23) en la cara anterior del antebrazo. A las 48 y 72 h se mide, en milímetros, el diámetro transverso de la induración producida (no el eritema). Una induración de 5 mm o superior se considera positiva, excepto en los inmunizados con la vacuna del bacilo de Calmette-Guérin (BCG), en los que la induración se considera positiva a partir de 14 mm. Una medida del halo igual o superior a 15 mm en estos pacientes es indicativa de una infección tuberculosa natural, en especial si existen antecedentes de exposición a una fuente bacilífera.

Efecto booster. Si por ausencia de infección micobacteriana o vacunación previa con BCG no existe hipersensibilidad tuberculínica, la reacción ante repetidas inyecciones de PPD no induce sensibilidad a la tuberculina. Sin embargo, la tuberculina puede ejercer un estímulo o empuje (efecto *booster*) sobre la sensibilidad tuberculínica preexistente, de manera que, cuando una prueba posterior da resultado positivo en un paciente que había mostrado una reacción PPD negativa, pudiera interpretarse de forma errónea como una conversión tuberculínica.

En la mayoría de las ocasiones, este efecto puede detectarse realizando una nueva prueba a los 7 días de la que previamente resultó negativa. El debilitamiento de la sensibilidad tuberculínica y, por lo tanto, el posible efecto *booster*, puede darse a cualquier edad, pero es más frecuente entre los 55 y 65 años. En cambio, si existen antecedentes de vacunación con BCG, el efecto es posible en todas las edades.

En resumen, cuando el resultado de la prueba PPD sea negativo, una vez excluidas las situaciones de anergia, se debería sospechar que podría deberse a un debilitamiento y no a la ausencia de infección, cuando se trate de personas vacunadas con BCG de cualquier edad, o de los no vacunados a partir de los 55 años aproximadamente.

Actitud ante una prueba PPD inicialmente negativa. Conviene repetirla (PPD de segundo escalón) a los 7-10 días. Si la induración es menor de 5 mm, se considera negativa; por el contrario, una induración igual o mayor de esta cifra indica la positividad de la prueba PPD. Es frecuente que los pacientes que están a la espera de un trasplante sean anérgicos debido a su enfermedad de base, por lo que se aconseja realizar una prueba de inmunidad celular (Multitest® u otros antígenos seleccionados, como el de *Candida albicans* o el toxoide tetánico) en el momento en que se lleve a cabo la segunda prueba de la tuberculina.

Intradermorreacción con antígenos múltiples (Multitest®). Se trata de un método de multipunción para la exploración de la inmunidad celular. Está constituido por un aplicador de resina acrílica con 8 cabezas cargadas de 7 antígenos distintos y un control de glicerina. Cada cabeza consta de 9 puntas distribuidas de forma cuadrangular. Los antígenos que se inoculan son: tétanos, difteria, estreptocinasa, *old tuberculin* (tuberculina vieja u OT), glicerina (como control), *Candida*, *Trichophyton* y *Proteus*.

Se aplicará, por orden de preferencia, en la cara externa del antebrazo, cara anteroexterna del brazo, región paravertebral, y cara anterointerna o externa del muslo. La lectura se efectuará a las 48 h de su aplicación, midiendo la induración en milímetros (no el eritema). Se medirá el diámetro de las reacciones netamente circulares. Si la induración presenta forma elíptica, medir los 2 diámetros perpendiculares y anotar la media. Una reacción se considerará positiva si el diámetro medio es igual o superior a 2 mm.

El resultado final de esta prueba será la suma en milímetros de todas las reacciones positivas. El resultado considerado de peligro para la mujer es inferior a 5 mm y para el hombre menor de 10 mm. Los valores obtenidos por debajo de estas cifras indican un deterioro importante de la inmunidad mediada por células.

Pruebas de anergia con antígenos de *C. albicans* o con toxoide tetánico. Algunos profesionales, basándose en experiencias obtenidas con los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), preconizan la utilización exclusiva de estos antígenos. Para realizarlos, hay que inocular 0,1 ml de cualquiera de los siguientes antígenos: *C. albicans* (IDR, Ifidesa-Aristegui, Bilbao) en solución salina, a la dilución 1:10, y toxoide tetánico purificado (10 L_f/0,5 ml) (Anatoxal Te Berna, Laboratorios Berna, Madrid) en solución salina, a la dilución 1:5. La administración de estos antígenos se realiza de forma similar a como se hace con la prueba de

tuberculina. La lectura se realiza a las 48 h y se considera positiva si la induración es mayor o igual de 2 mm.

Radiografía de tórax y de senos paranasales

La radiografía de tórax en proyección posteroanterior y lateral es obligada en todos los pacientes. La radiografía de senos paranasales está indicada en los pacientes con antecedentes de sinusitis y en todos los candidatos a un trasplante pulmonar.

Cultivos de muestras clínicas y técnicas de detección de agentes infecciosos en caso de sospecha de una infección activa

Este apartado sería muy extenso como para formular recomendaciones técnicas particulares. Sin embargo, con carácter general, ilustra la necesidad de disponer de un laboratorio de microbiología con un adecuado desarrollo tecnológico. En general, la urgencia diagnóstica vendrá condicionada por la gravedad del proceso infeccioso de que se trate, como en otros tipos de pacientes. De forma sistemática, debiera remitirse una muestra para cultivo de orina, esputo y heces durante la evaluación del candidato. Si el tiempo de espera se prolongase, habría que volver a remitir estas muestras al cabo de un año tras la primera evaluación. Además, se procesarán tantas muestras y de cualquier tipo cuando exista una sospecha manifiesta de una infección activa, con el objetivo de un diagnóstico y tratamiento precoces. Asimismo, la existencia de una infección activa puede suponer una contraindicación para el trasplante y, por lo tanto, la exclusión transitoria o definitiva del paciente de la lista de espera. Por ello, el candidato con fiebre debe ser atendido como una urgencia médica, idealmente por el equipo de trasplante que le conoce.

Cultivos de vigilancia de bacterias multirresistentes

La infección y colonización por bacterias multirresistentes ha sido la causa de graves complicaciones en algunas unidades de trasplante. Es previsible que, en el futuro, el número de candidatos expuestos vaya en aumento por numerosas razones. La colonización no implica infección, pero sí puede predecirla. El conocimiento de ésta y de los perfiles antibióticos de estos microorganismos puede ayudar a racionalizar las medidas preventivas y terapéuticas en el candidato que eviten complicaciones infecciosas graves y de difícil tratamiento una vez efectuado el trasplante. Por otra parte, la vigilancia de la colonización por bacterias multirresistentes supone un gran esfuerzo de medios materiales y personales, por lo que debe ser sometida a una continua

TABLA 5. Vigilancia de la colonización por bacterias multirresistentes

Bacteria	Recomendación	Muestra	Medio de cultivo
<i>S. aureus</i> resistente a la meticilina	Siempre	Frotis nasal*	Agar manitol sal
<i>A. baumannii</i>	Condicional	Frotis rectal*	Medio selectivo no selectivo
Enterobacterias BLEA	Condicional	Frotis rectal*	Medio selectivo y no selectivo
<i>Enterococcus</i> sp. Van-R	Condicional	Frotis rectal*	Medio selectivo + vancomicina
<i>P. aeruginosa</i>	Condicional	Espuma	
<i>B. cepacia</i>	Condicional	Espuma	

*Deben valorarse otras muestras según las características de la cepa epidémica.

BLEA: cepas productoras de una betalactamasa plasmídica de espectro ampliado; Van-R: cepas resistentes a la vancomicina.

evaluación de su eficacia real y ser aplicada en aquellos centros con brotes o situación endémica demostrada (tabla 5).

Staphylococcus aureus resistente a la meticilina. las muestras utilizadas con mayor frecuencia para la detección de estas cepas son fosas nasales, frotis inguinal, frotis perianal, frotis de herida, etc. Aunque, en la mayoría de los casos, la más rentable es la muestra nasal, debe tenerse presente que la muestra más adecuada puede depender de las características de la cepa epidémica, por lo que deberán hacerse estudios previos para su selección. El medio utilizado con mayor frecuencia es el agar manitol-sal, con o sin oxacilina (4-6 µg/ml). Las placas deberán incubarse durante 72 h. El caldo de enriquecimiento con cloruro sódico al 7,5%, con subcultivo posterior a las 24 h, aumenta la rentabilidad de estas muestras.

Acinetobacter baumannii. Representa un grave problema de infección nosocomial en numerosos centros de España en la actualidad, pudiendo afectar a los candidatos a un trasplante. Los estudios de portadores de *A. baumannii* deben realizarse en situaciones de endemia o epidemia en los candidatos de riesgo. El frotis rectal parece la muestra más rentable para el estudio de la colonización, si bien cabe encontrar situaciones particulares según el comportamiento epidémico de la cepa. El medio de cultivo recomendable depende de las características microbiológicas de la cepa epidémica. Las muestras deben sembrarse en un medio selectivo (p. ej., agar McConkey con antibiótico) y en un medio no selectivo. Las placas deben incubarse 48 h y las colonias se identifican mediante procedimientos habituales del laboratorio.

Enterobacterias productoras de betalactamasas plasmídicas de espectro ampliado (BLEA). Al igual que en los casos anteriores, el estudio de portadores se realizará en caso de endemia o brote de infección nosocomial. Las muestras deben sembrarse en un medio selectivo y en un medio no selectivo cuya composición está orientada por las características de la cepa epidémica. Debe recordarse que este tipo de betalactamasas están codificadas por un plásmido que, con frecuencia, lleva también asociada la resistencia a otros grupos de antimicrobianos. Por este motivo, además de la placa suplementada con betalactámicos (p. ej., ceftazidima), puede asociarse también otra placa de antibióticos de otro grupo (quinolonas, aminoglucósidos) para mejorar el rendimiento del cultivo. Las placas deberán incubarse 48 h.

Cepas de Enterococcus resistentes a los glucopéptidos. Debe realizarse sólo si existe un brote nosocomial confirmado. La muestra más sensible es el frotis rectal, pero algunos estudios muestran que la sensibilidad aumenta cuando se asocian frotis del periné y de la boca (del 61 al 76%). La siembra de las muestras en un medio selectivo (Enterococsel®, agar biliesculina ácida, agar CNA, etc.) suplementado con 10 µg/ml de vancomicina facilita el aislamiento de las cepas de enterococo con resistencia adquirida a la vancomicina, a la vez que inhibe el crecimiento de las especies con resistencia intrínseca (*Enterococcus gallinarum*, *Enterococcus casseliflavus* y *Enterococcus flavescentis*), que por lo general forman parte de

la flora fecal. La utilización previa de un caldo de enriquecimiento aumenta la recuperación de las muestras fecales. Las placas deben incubarse a 37 °C durante 48 h con lecturas a las 24 y 48 h. Si se utilizan placas comerciales, debido a la variabilidad entre lotes, se aconseja realizar controles de calidad con las cepas *Enterococcus faecium* ATCC 51299 y *Enterococcus faecalis* AATC 21922.

Colonización respiratoria por Pseudomonas aeruginosa y Burkholderia cepacia. Es un problema que afecta sobre todo a los candidatos a un trasplante de pulmón, muy en particular a los pacientes con fibrosis quística. La enfermedad de base del paciente, el traumatismo quirúrgico, el grado de inmunodepresión, así como la evolución del trasplante favorecen que estas bacterias desarrollen su capacidad patógena y sean la causa de infecciones respiratorias (sinusitis, traqueobronquitis, neumonía). En estos pacientes, los cultivos seriados de la secreciones respiratorias permiten conocer la colonización por estas bacterias, de tratamiento difícil por su perfil de multirresistencia a los antibióticos. Con el fin de que el laboratorio identifique los pacientes de riesgo, será necesario una estrecha relación clinicomicrobiológica.

Examen parasitológico de las heces y de otras muestras clínicas

Resulta de especial interés el cribado de los pacientes que albergan en sus heces el nematodo *Strongyloides stercoralis*. Este parásito puede causar infestaciones generalizadas de muy mal pronóstico en los pacientes inmunodeprimidos. Es muy importante realizar una historia detallada a la búsqueda de una exposición de riesgo, fundamentalmente los viajes o estancias en zonas endémicas. En teoría, es posible encontrar el parásito en nuestro ámbito geográfico, en particular entre las personas que han estado expuestas a zonas encharcadas (trabajadores agrícolas, minería, etc.) sin la debida protección de las extremidades inferiores. El diagnóstico suele ser difícil, pues la eliminación de los huevos larvados por las heces suele ser poco intensa e intermitente. Se recomienda realizar la observación microscópica tras someter la muestra a métodos de concentración, así como remitir un mínimo de 3 muestras para análisis parasitológico. Si no se observan huevos de *S. stercoralis*, y si los antecedentes epidemiológicos lo aconsejan, el análisis debiera incluir las técnicas de liberación con concentración de larvas rabditoides (método de Baerman, Harada-Mori, etc.). Si está al alcance, también puede intentarse el examen del aspirado duodenal con una sonda (String test®), a la búsqueda de larvas.

El paludismo constituye un problema poco habitual en los países como el nuestro, pero que puede incrementarse en el futuro como consecuencia del flujo migratorio. Si las circunstancias clínicas lo aconsejan, es conveniente remitir muestras de sangre para el examen microscópico de extensiones finas y gota gruesa. Normalmente, es necesario examinar varias muestras antes de descartar un resultado negativo.

Cribado serológico y otros marcadores de las infecciones latentes: metodología

Representa una actividad fundamental a realizar por el laboratorio, que debe basarse en la utilización de reactivos

TABLA 6. Recomendaciones para el cribado serológico

Agente infeccioso	Cribado	Marcador método	Confirmación método
VIH	Sí	Anti-VIH EIA 3. ^a o 4. ^a generación	Sí, WB
VHA	Sí	IgG anti-VHA EIA	No
VHB	Sí	HBsAg ^a EIA	No
VHC	Sí	Anti-VHC ^{b,c} EIA 2. ^a o 3. ^a generación	Sí RIBA, LIA o PCR-C
Hepatitis G	No	—	—
VHS	Opcional	IgG anti-VHS EIA	No
VVZ	Sí ^d	IgG anti-VVZ EIA, látex	No
CMV	Sí	IgG anti-CMV EIA, látex	Sólo negativos
HVH 6 y 7	No	—	—
VEB	Sí ^d	IgG anti-VCA EIA, IFI	Sólo negativos
Parvovirus B19	No	—	—
Toxoplasma gondii	Sí	IgG anti-T. gondii EIA	No
Treponema pallidum	Sí	Anticuerpos no treponémicos RPR, VDRL	Sí TPHA, FTA-Abs

EIA: enzimoinmunoanálisis; FTA-Abs: prueba fluorescente antitreponémica (absorbida); HBsAg: antígeno de superficie del VHB; IFI: inmunofluorescencia indirecta; LIA: *line immunoblot assay*; PCR-C: reacción en cadena de la polimerasa, cualitativa; RIBA: *recombinant immunoblot assay*; RPR: prueba rápida reaginica en plasma; TPHA: hemaglutinación de *Treponema pallidum*; VCA: antígeno de la cápsida viral del VEB; VDRL: prueba reaginica del *Venereal Disease Research Laboratory*; WB: *western blot*.

^aMarcadores del sistema e o ADN viral si es HBsAG(+).

^bConsiderar ARN VHC en hemodializados.

^cConsiderar PCR cuantitativa (carga viral) y genotipificado para el tratamiento.

^dEspecialmente en niños.

y métodos comerciales siempre homologados para uso diagnóstico. Existen en el mercado muchos reactivos para la realización de todas estas pruebas. Aunque, en términos generales, son de calidad aceptable, no todos son equivalentes ni sus resultados equiparables. El laboratorio debe incluir procedimientos de control interno y externo que aseguren la calidad de los resultados por él emitidos, sobre todo en aquellos marcadores más críticos por las consecuencias negativas que pueda acarrear un resultado equivocado. Las recomendaciones se resumen en la tabla 6 y se detallan en los apartados siguientes.

Virus de la inmunodeficiencia humana tipos 1 y 2 (VIH-1 y VIH-2). Con la mejora en las expectativas de vida y en la condición inmunológica subyacente con los tratamientos antirretrovirales de alta potencia, la contraindicación absoluta de llevar a cabo un trasplante en el paciente infectado por el VIH ha sido motivo de revisión y es un asunto controvertido. En la actualidad, la postura oficial de la Organización Nacional de Trasplantes es considerar esta infección como una contraindicación relativa, dejando la última decisión a los distintos grupos de trasplante. Con independencia, la determinación de los anticuerpos resulta obligada en todos los protocolos de evaluación del receptor. El esquema diagnóstico no es diferente en estos pacientes respecto al que se emplea en la población general. Deben utilizarse las pruebas más sensibles y específicas, básicamente ELISA de tercera o cuarta generación que incluya al VIH-1 del subtipo O. Un resultado positivo deberá ser confirmado mediante pruebas *Western blot* y, en raras ocasiones, podría recurrirse a la detección cualitativa del ADN proviral celular mediante amplificación por PCR. Si la prueba es

negativa y existen antecedentes epidemiológicos y sospechas fundadas de infección, debe repetirse con otras muestras posteriores. La determinación cuantitativa de ARN (carga viral) carece de aplicación en este contexto.

Virus de la hepatitis A (VHA). El VHA puede causar una hepatitis grave en el transplantado, sobre todo en los pacientes de edad avanzada y con enfermedad hepática previa. Por esta razón, se recomienda conocer si el candidato es inmune, pues cabe la posibilidad de vacunarlo eficazmente antes del trasplante. La detección de los anticuerpos específicos totales o de la clase IgG mediante técnicas ELISA o similares se considera el marcador de elección. Los métodos y reactivos comerciales actuales son lo suficientemente fiables.

Virus de la hepatitis B (VHB). El conocimiento de la infección por el VHB se considera fundamental para decidir sobre la idoneidad del candidato, establecer un pronóstico, indicar la oportunidad de vacunarlo antes de ser sometido a la intervención y actuar racionalmente ante las reinfecciones que puedan producirse tras el trasplante. Por lo tanto, hay que incluir en los procedimientos de evaluación aquellos marcadores de infección, inmunidad y pronósticos actualmente disponibles. Se recomienda que se lleven a cabo de manera secuencial, durante la espera. El marcador clave será el antígeno de superficie (HBsAg). Si es negativo, cabe considerar la oportunidad de vacunar al candidato a menos que sea inmune de forma natural, lo cual se averigua mediante la determinación cuantitativa de los anticuerpos anti-HBs (un valor superior a 100 U sugiere inmunidad). Si el candidato es positivo para el HBsAg, deben realizarse los marcadores del sistema e (antígeno [HBeAg] y anticuerpos [anti-HBe]), que son

elementos pronósticos y señalan la actividad del virus. También debe determinarse la presencia de ADN viral mediante pruebas de hibridación o amplificación de ácidos nucleicos, preferentemente cuantitativas, igualmente como marcador de replicación viral y con los objetivos mencionados anteriormente.

Infección por el virus de la hepatitis C (VHC). La infección crónica por el VHC no contraindica el trasplante; más aún, este virus es la causa más importante que conduce al trasplante hepático. Es importante conocer si el candidato está o no infectado por este virus, para lo que deben realizarse pruebas de detección de anticuerpos. El método de cribado consistirá en una técnica ELISA de segunda o tercera generación, que reducen de manera considerable el llamado "efecto ventana", siendo su sensibilidad del 95% o superior. Estas pruebas también son muy específicas, a pesar de lo cual conviene confirmar un resultado positivo mediante una prueba de RIBA (*immunoblot* con antígenos recombinantes) o similar, de última generación. En los pacientes hemodializados las pruebas de detección de anticuerpos son menos sensibles que en la población general. En estas circunstancias, la amplificación del ARN viral mediante RT-PCR puede ser una alternativa válida para resolver casos dudosos, no así los métodos de RIBA cuyo uso se desaconseja con este propósito. Fuera de esta situación particular, la utilización de la RT-PCR no se recomienda con carácter general, tanto para el diagnóstico de la infección como para la confirmación de los positivos. Siempre que sea posible, sería aconsejable determinar la carga viral mediante pruebas cuantitativas de ácidos nucleicos (RT-PCR, *branched-DNA*, etc.), pues es un factor pronóstico, prestando atención a que los resultados obtenidos por dos métodos diferentes no son equivalentes entre sí. También hay que considerar la genotipificación a pesar de la gran prevalencia del genotipo 1b en nuestro ámbito geográfico, ya que es un dato que tiene interés para el manejo del paciente una vez transplantado.

Otros virus hepatotropos de reciente descripción (hepatitis G). No existe, por el momento, un conocimiento suficiente ni marcadores fiables para recomendar su investigación en los candidatos al trasplante desde el punto de vista preventivo.

Virus del herpes simple 1 y 2 (VHS-1 y VHS-2). Se calcula que en torno al 95% de las personas adultas han pasado la infección y tienen anticuerpos específicos frente al VHS-1. La seroprevalencia frente al tipo VHS 2 es menor, al menos en nuestro ámbito geográfico. A efectos prácticos, aunque la determinación de anticuerpos específicos es norma habitual en los protocolos de evaluación del receptor, su utilidad en la práctica clínica puede ser cuestionable ya que, en muchas ocasiones, se indica la profilaxis con antivirales una vez que se ha transplantado al paciente o, simplemente, se tratan las reactivaciones sintomáticas, por lo general de una gravedad moderada. El marcador más apropiado es la determinación de anticuerpos IgG, o totales, para lo que existen buenos reactivos comerciales (ELISA). No se recomienda la determinación de anticuerpos específicos de tipo, entre otras razones porque algunos reactivos

comerciales suelen presentar reactividad cruzada. Los anticuerpos IgM y la detección de antígenos o de ácidos nucleicos carecen por completo de interés en esta situación.

Virus varicela-zóster (VVZ). En torno al 75% de los adultos presentan anticuerpos frente a este virus. En los niños la seroprevalencia es menor, aumentando con la edad. Los pacientes seronegativos son candidatos a la administración de la vacuna OKA, por lo que se recomienda llevar a cabo esta determinación. El marcador recomendado es la determinación de IgG específica. Existen pruebas de ELISA y de aglutinación con partículas de látex fiables en cuanto a sensibilidad, aunque no son totalmente específicas. Deberán utilizarse reactivos de calidad contrastada y, en caso de duda, comprobar los positivos con otra técnica basada en un principio diferente.

Citomegalovirus humano (CMV). Como es sabido, la infección por el CMV es la causa más importante de morbilidad y mortalidad de origen viral en los transplantados. El conocimiento de estado serológico del receptor condiciona la patogenia, gravedad y frecuencia de las infecciones, por lo que su determinación durante la fase de evaluación de los candidatos resulta imprescindible. Los anticuerpos IgG específicos constituyen el marcador clave, que pueden ser determinados con pruebas de ELISA y aglutinación con látex. Si se utilizan reactivos de calidad contrastada por el propio laboratorio, son pruebas suficientemente sensibles y específicas (superior al 98%). Puesto que, en términos generales, el paciente seronegativo tiene un riesgo mayor de sufrir complicaciones, todo resultado negativo debiera ser confirmado con otra muestra obtenida en el momento más cercano posible antes del trasplante. A diferencia de lo que ocurre una vez que el paciente ha sido transplantado, los marcadores de infección activa como la determinación de los anticuerpos IgM y las detecciones de antígenos (prueba de antigenemia pp65) o de secuencias génicas específicas no deben aplicarse en la evaluación del candidato a un trasplante.

Herpesvirus humanos 6 y 7 (HVH-6 y HVH-7). Aunque se ha descrito que estos virus pueden reactivarse causando infecciones clínicamente manifiestas, no existe por el momento fundamento suficiente, ni las pruebas disponibles están lo suficientemente desarrolladas como para recomendar, con fines preventivos, el cribado serológico de estos virus en el candidato a un trasplante.

Virus de Epstein-Barr (VEB). La infección por este virus se ha relacionado con el síndrome linfoproliferativo postrasplante, una complicación grave que es más frecuente en los niños y en otros pacientes trasplantados con factores de riesgo definidos. La mayor parte de los adultos son seropositivos, pero no así los niños, sobre todo cuanto menor es su edad. El marcador que se debe utilizar en el candidato, especialmente en este último grupo de edad, será la determinación de anticuerpos específicos de la clase IgG, no siendo válidas las pruebas de anticuerpos heterófilos que se emplean para el diagnóstico del cuadro de mononucleosis infecciosa. De los diferentes anticuerpos dirigidos frente a antígenos virales del VEB, se recomienda determinar la IgG contra el antígeno de la

cápside viral (VCA-IgG). Los anticuerpos anti-EBNA (antígeno nuclear del VEB) también señalan una infección pasada, pero son menos habituales en los laboratorios diagnósticos.

Parvovirus humano B19. Por el momento, no es posible establecer una recomendación para determinar ciertos marcadores con fines preventivos.

Toxoplasma gondii. La determinación de anticuerpos específicos frente a este protozoo es obligada por las graves, aunque infrecuentes, complicaciones que puede originar. El riesgo aumenta en los trasplantados cardíacos, en donde se añade la posibilidad de transmisión a través del injerto. La mayor parte de la población adulta suele presentar anticuerpos que revelan una infección pasada y el establecimiento de un estado crónico. El marcador de elección son los anticuerpos IgG específicos, siendo la determinación por ELISA el método más habitual en los laboratorios. Los reactivos comerciales son muy fiables en la actualidad. Los métodos de IgM, ensayos de avidez de anticuerpos o pruebas de amplificación de ácidos nucleicos carecen de interés en esta situación.

Treponema pallidum (sífilis). Aunque la infección latente por esta espiroqueta no constituye una contraindicación absoluta para el trasplante, se recomienda realizar la detección serológica y, si es posible, determinar el estadio de la enfermedad y administrar el tratamiento correspondiente. El cribado debe hacerse mediante una prueba reaginica o no treponémica (VDRL o RPR), para lo que existen buenos reactivos comerciales. Como es bien sabido, las pruebas no treponémicas presentan falsos positivos biológicos, por lo que un resultado positivo debe ser interpretado de acuerdo con las características del candidato, siendo obligada su confirmación mediante pruebas específicas treponémicas (TPHA, FTA-Abs, etc.).

Extracciones de suero para archivo y análisis microbiológicos futuros

La experiencia a lo largo de muchos años de trasplante enseña que cada vez son más los potenciales patógenos a investigar tanto en los donantes como en los receptores. La obtención de muestras en el candidato y su posterior archivo en condiciones es una práctica que se recomienda abiertamente. Muy en particular, se recomienda obtener muestras de suero, en las que podrían determinarse, en el futuro, anticuerpos frente agentes conocidos y por descubrir. Además, pueden servir para comprobaciones *a posteriori* una vez se ha producido el trasplante. Algunas recomendaciones prácticas son las siguientes: *a)* archivar y conservar varias alícuotas de las muestras, previendo que las sucesivas congelaciones y descongelaciones de una única muestra pueden afectar a la viabilidad del material a analizar, y *b)* las muestras debieran ser conservadas a la temperatura más baja posible, siempre que sea posible a -70 °C o inferior.

Actitud ante las infecciones latentes y la colonización por bacterias multirresistentes y hongos

Actitud ante el resultado de la prueba de tuberculina (PPD)

Actitud ante los pacientes con una prueba de PPD positiva

1. Descartar que el paciente presente una tuberculosis activa, ya que los pacientes con enfermedades crónicas motivo del trasplante tienen un alto riesgo de tuberculosis. Para ello:

a) Hay que valorar los antecedentes clínicos de tuberculosis y, en su caso, el tratamiento realizado y los criterios de curación clínica. Asimismo, se deben estudiar los antecedentes de tuberculosis en las personas que conviven con el candidato. Hay que tener en cuenta la presencia de síntomas (tos, hemoptisis, fiebre) o signos exploratorios (p. ej., adenopatías) indicativos de la enfermedad activa, analizando asimismo la radiografía de tórax.

b) Ante la sospecha de una tuberculosis activa, hay que descartarla formalmente, al menos con cultivos seriados de esputo y orina. En algunos casos, puede ser necesario realizar exploraciones adicionales, como la ecografía abdominal (a la búsqueda de adenopatías abdominales), la broncoscopia con cultivo del aspirado bronquial o el estudio histológico y el cultivo de una muestra de adenopatía obtenida mediante punción-aspiración con agua fina o biopsia.

c) Ante pacientes asintomáticos con lesiones residuales en la radiografía de tórax, se recomienda llevar a cabo un cultivo del esputo y, en casos concretos, una broncoscopia con posterior cultivo del material aspirado.

d) Ante pacientes asintomáticos con adenopatías abdominales en la ecografía, se recomienda hacer un análisis individual caso por caso.

e) Si la indicación de trasplante no es urgente, no hay que tomar decisiones basadas en un resultado negativo de las baciloskopias, debiéndose esperar los resultados del cultivo.

2. Una vez descartada la tuberculosis activa en el paciente (incluye los asintomáticos con radiografía de tórax normal) hay que instaurar la profilaxis con isoniacida (300 mg diarios) durante 6 meses, que debe complementarse con la adición de vitamina B₆ (el preparado comercial disponible la incluye). El candidato puede ser incluido en la lista de espera y continuar la profilaxis después del trasplante si el tiempo de espera antes de éste es inferior a 6 meses. Si esto ocurre, hay que considerar la opción de prolongar la profilaxis durante 12 meses, de forma similar a lo recomendado en otros pacientes inmunodeprimidos, aunque no existen estudios en los trasplantados. Tampoco existen trabajos acerca de la posibilidad de utilizar pautas de profilaxis más cortas que puedan completarse sin dificultad durante la espera. La realización de tales estudios sería muy recomendable, a juicio de los redactores del presente documento.

a) *Trasplante hepático*. El riesgo de hepatotoxicidad por la isoniacida es más elevado en estos pacientes. Por ello, la indicación de la profilaxis con esta droga se debe decidir individualmente, tras analizar el riesgo de tuberculosis por una parte, y el de toxicidad hepática por otra. Si se decide realizar la profilaxis, el seguimiento de la función hepática debe ser más estrecho; si se opta por no realizarla, será necesario tener un alto índice de sospecha para el diagnóstico precoz de la enfermedad, sobre todo durante el período inmediatamente posterior al trasplante, que es el de máximo riesgo. No existe experiencia con otros protocolos de profilaxis alternativos no hepatotóxicos (p. ej., quinolonas).

b) *Trasplante de pulmón*. En estos pacientes, aunque puede existir una reactivación extrapulmonar o pulmonar (trasplante unipulmonar) a partir del propio receptor, el principal riesgo para el desarrollo de una tuberculosis procede de la reactivación pulmonar a partir del injerto del donante (sobre todo en los trasplantes bipulmonares). La profilaxis con isoniacida en estos pacientes debe plantearse después del trasplante, ya que la infección latente suele transmitirse a través del injerto.

Pacientes anérgicos

No existe experiencia acerca del riesgo de desarrollo futuro de una tuberculosis en estos pacientes, por lo que la decisión debe individualizarse en cada caso.

Actitud ante los pacientes con una prueba de PPD negativa

En esta situación, no se recomienda realizar profilaxis antes del trasplante. Como ya se ha señalado, en el caso del trasplante de pulmón, el que un receptor sea negativo para la prueba de PPD no excluye el riesgo de una tuberculosis procedente del órgano donado.

Serología de sífilis positiva

El estudio de la serología luética del receptor es útil para detectar la sífilis latente y tratarla. Es importante descartar aquellas situaciones que pueden conducir a resultados falsos positivos de las pruebas de cribado para la sífilis (pruebas no treponémicas, como la de RPR o VDRL). Ante una serología positiva en el receptor, confirmada mediante pruebas treponémicas, se debe realizar una punción lumbar, determinar el estadio de la sífilis y administrar el tratamiento adecuado a cada situación antes de entrar en la lista de espera.

Colonización o infección por bacterias multirresistentes

Los trasplantados constituyen un grupo de pacientes especialmente expuestos a los factores de riesgo para la adquisición de bacterias multirresistentes y se han descrito numerosos brotes de infección por estas bacterias en unidades de trasplante.

Staphylococcus aureus resistente a la meticilina

La infección por *S. aureus* resistente a la meticilina en los trasplantados hepáticos se acompaña de una mayor mortalidad. La colonización nasal previa es el principal factor de riesgo para su adquisición. Por lo tanto, el concepto del receptor de trasplante como un potencial generador de bacterias multirresistentes debe ser conocido y evitado. Se recomienda la detección de portadores

nasales de *S. aureus* resistente a la meticilina en los candidatos a trasplante, según lo descrito antes, y el tratamiento de los portadores con mupirocina nasal (una aplicación cada 8-12 h durante 5-7 días).

Enterococos resistentes a la vancomicina

Se han descrito brotes de infección por estas cepas (sobre todo por la especie *E. faecium*) en unidades de trasplante hepático, con una escasa respuesta al tratamiento y una elevada mortalidad. Las opciones terapéuticas son muy limitadas y poco eficaces. Entre los factores de riesgo para la adquisición nosocomial de los enterococos resistentes a la vancomicina se encuentran todos aquellos descritos para los enterococos en general, por ejemplo, la administración de cefalosporinas de tercera generación, la antibioticoterapia de amplio espectro, etc. El uso previo de la vancomicina se considera un factor de riesgo adicional, pues se ha descrito una asociación entre la administración de este antibiótico y la colonización por enterococos resistentes. Debe restringirse el uso de estos antibióticos en la profilaxis y en el tratamiento empírico; asimismo, es recomendable el aislamiento de los pacientes infectados o colonizados y adoptar medidas de barrera para evitar la transmisión cruzada por contacto de uno a otro paciente. Si existe una situación de brote confirmada, la búsqueda activa de casos mediante cultivos de vigilancia puede ser útil para el control de la epidemia.

Acinetobacter baumannii

En España las infecciones por *A. baumannii* multirresistente representan un importante problema en algunos centros y pueden afectar a los candidatos a un trasplante que han sufrido hospitalizaciones previas. El tratamiento es difícil, por la escasez de antimicrobianos activos; en ocasiones, la colistina es el único disponible. La colonización previa por *A. baumannii* de la piel y mucosas es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad invasora. No se conoce ninguna profilaxis eficaz frente a la colonización. En estos pacientes se aconseja:

1. La retirada de todo tratamiento antimicrobiano que no sea imprescindible, para facilitar la recuperación de la flora endógena que desplace a *A. baumannii*.
2. La limpieza habitual completa y rigurosa del paciente colonizado, con agua y jabón.
3. Extremar el cumplimiento de las normas higiénicas en la manipulación de estos pacientes, para evitar la colonización de catéteres, tubos orotraqueales, sondas vesicales, etc. que faciliten la infección.
4. Evitar la transmisión cruzada a otros pacientes mediante el lavado sistemático de las manos por parte del personal y de los cuidadores, y el aislamiento de contacto.
5. Realizar una limpieza ambiental exhaustiva y repetida, incluyendo la cama y el mobiliario del hospital, los aparatos médicos, suelos y paredes de las habitaciones.

Pseudomonas aeruginosa y Burkholderia cepacia

Las infecciones por *P. aeruginosa* y *B. cepacia* representan un grave problema en los pacientes con fibrosis quística candidatos a un trasplante pulmonar. La colonización o infección por estas bacterias es un factor de riesgo de infección del pulmón transplantado, de difícil

tratamiento porque, con frecuencia, estas bacterias son multirresistentes. Aunque es una controversia no resuelta, se acepta en general que la colonización de las secreciones respiratorias no es una contraindicación absoluta, sino relativa, para el trasplante pulmonar. Las medidas a aplicar en los pacientes colonizados o infectados por estas bacterias son las siguientes:

1. Medidas de control para evitar la transmisión cruzada a otros pacientes susceptibles, procediendo a la separación física entre ambos grupos en las consultas y en las salas de fisioterapia y de hospitalización.

2. Realizar una radiografía de senos paranasales que, con frecuencia, constituye el foco de estas bacterias; de confirmarse una sinusitis se debe proceder a la limpieza quirúrgica y tratamiento antimicrobiano antes del trasplante, orientado por las pruebas de sensibilidad *in vitro* a los antibióticos o a sus combinaciones.

Colonización por hongos

Paciente con colonización o infección por hongos filamentosos (*Aspergillus*)

Por lo general este problema se presenta por la aparición de un cultivo positivo en una muestra respiratoria, sobre todo en el esputo. Antes de clasificarlo como colonización hay que descartar que el paciente presente una infección invasora. El aislamiento repetido de *Aspergillus* en muestras consecutivas apoya esta sospecha. En esta situación, la tomografía computarizada (TC) torácica puede proporcionar una evidencia temprana, y se prefiere a la radiografía simple por su mayor sensibilidad. Si existiesen lesiones compatibles en esta exploración, es aconsejable confirmar el diagnóstico mediante una biopsia transbronquial realizada por broncoscopia o por punción percutánea guiada por TC. La actitud que se debe seguir es la siguiente:

1. Paciente con evidencia o sospecha radiográfica de enfermedad invasora: se debe iniciar el tratamiento antifúngico y excluir al paciente de la lista de espera mientras no sea tratado de manera adecuada.

2. Paciente con colonización: algunas veces la colonización es transitoria. El paciente puede entrar en la lista de espera y ser sometido a cultivos de vigilancia. Si el aislamiento se repite hay que tratar la colonización para conseguir que el paciente se trasiente con garantías. No existe una pauta terapéutica reconocida para esta situación. Entre las opciones, hay que citar la administración de itraconazol o de anfotericina B, en aerosol o parenteral.

3. Una situación especial se puede plantear con los candidatos a un trasplante pulmonar con fibrosis quística o bronquiectasias generalizadas. En estos pacientes es frecuente encontrar cultivos positivos de *Aspergillus* y la TC plantea problemas para decidir si el paciente tiene enfermedad invasora, por las lesiones propias de la enfermedad de base. Aunque estos casos hay que individualizarlos, un manejo terapéutico agresivo de la infección en el pretrasplante y postrasplante puede permitir el éxito del procedimiento. Este manejo debe incluir el uso prolongado de anfotericina B (aerosolizada o parenteral) y la indicación

de un trasplante de ambos pulmones, para evitar que el pulmón nativo colonizado infecte el injerto.

Paciente con colonización/infección por levaduras del género *Candida*

El cultivo de levaduras del género *Candida* en muestras de esputo, exudado faríngeo o heces, por lo general indica una simple colonización y no contraindica el trasplante. Salvo que existan evidencias ciertas de infección invasora, el paciente debe entrar en la lista de espera. No existe, por el momento, una clara indicación para llevar a cabo profilaxis antes del trasplante.

La aparición de candiduria tiene especial importancia en el caso del trasplante de riñón o de páncreas. Debe descartarse que exista una pielonefritis por *Candida*. La colonización vesical debe ser convenientemente tratada antes del trasplante. Esta situación no contraindica el trasplante.

Tratamiento de las infecciones activas

La infección activa puede ser una contraindicación temporal para el trasplante y debe ser tratada o controlada antes de proceder a esta intervención. Salvo casos muy concretos, no será necesario llevar a cabo estudios microbiológicos sistemáticos, debiéndose limitarse a las muestras y determinaciones aconsejadas por la sospecha clínica de cada caso en particular.

Peritonitis bacteriana espontánea

La peritonitis bacteriana espontánea es la infección más frecuente del paciente con cirrosis hepática y, por lo tanto, del candidato al trasplante hepático. Esta situación plantea dudas acerca de la conveniencia de excluir al paciente de la lista de espera y, si se hace así, durante cuánto tiempo. A falta de datos en el sentido contrario, la recomendación es excluirlo transitoriamente hasta que la evolución clínica y microbiológica confirme la curación. Para ello, es de utilidad una paracentesis a las 48-72 h de iniciarse del tratamiento que permitirá confirmar o no la esterilización del líquido ascítico. Despues de un episodio de peritonitis bacteriana espontánea el riesgo de recurrencia es muy elevado. La profilaxis secundaria con una quinolona (p. ej., norfloxacino, 400 mg/día de forma indefinida) reduce el riesgo y está recomendada en estos pacientes.

Sinusitis crónica

La sinusitis crónica es una infección frecuente en los candidatos al trasplante pulmonar, sobre todo aquellos con fibrosis quística, convirtiéndose, en el período postrasplante, en una fuente de infección de bacterias multirresistentes con mala respuesta al tratamiento. No existe un consenso sobre la necesidad de realizar un drenaje de los senos, siendo aconsejable individualizar cada caso. Si se opta por hacerlo, debe realizarse un drenaje agresivo combinado con la administración de antibióticos guiada por las pruebas de sensibilidad.

TABLA 7. Criterios para la definición de sepsis y shock séptico

Sepsis:

Respuesta sistémica a la infección manifestada por *dos o más* de las siguientes condiciones: a) temperatura > 38 °C o < 36 °C; b) frecuencia cardíaca > 90 lat./min; c) frecuencia respiratoria > 20 resp./min o PaCO₂ < 32 mmHg, y d) > 12.000 leucocitos/μl o < 4.000 leucocitos/μl o > 10% de bandas

Sepsis grave:

Sepsis asociada a disfunción de órgano, hipoperfusión o hipotensión. La hipoperfusión y las alteraciones de la perfusión pueden incluir, entre otras manifestaciones, acidosis láctica, oliguria o alteración aguda del estado mental. La hipotensión se define por presión arterial sistólica < 90 mmHg o la reducción de > 40 mmHg la presión arterial sistólica basal en ausencia de otras causas de hipotensión distintas a la sepsis

Shock séptico:

Sepsis con hipotensión mantenida a pesar de una adecuada reposición de fluidos intravenosos, con aparición de anormalidades de la perfusión que pueden incluir, entre otras manifestaciones, acidosis láctica, oliguria o alteración aguda del estado mental. Los pacientes que reciben tratamiento con fármacos ionotropos o vasoconstrictores pueden no tener hipotensión al tiempo que se miden las anormalidades de la perfusión

Tomada de Bone et al. Chest 1992; 101:1644-5.

Hepatitis crónicas

Hepatitis crónica B

La infección crónica por el VHB es *per se* una indicación clara de trasplante hepático (cirrosis, hepatitis fulminante). Además, la presencia de ésta en el candidato condiciona de forma negativa el pronóstico del trasplante, lo cual puede paliarse mediante la adopción de medidas durante la espera. La clave es conocer si el virus replica o no, pues, aunque la infección crónica replicativa se considera en la actualidad sólo una contraindicación temporal para el trasplante hepático, la ausencia de replicación será siempre un factor de buen pronóstico.

Ante un paciente HBsAg (+) es obligado hacer un estudio del antígeno e (HBeAg) y de sus anticuerpos (anti-HBe), y determinar la presencia de ADN viral. Si se demuestra una actividad replicativa, la actitud será diferente según el tipo de trasplante:

1. En el trasplante hepático, si el paciente presenta marcadores de replicación (HBeAg o ADN), se recomienda iniciar el tratamiento con lamivudina durante la espera, que se prolongará indefinidamente. Se trata de un potente inhibidor del VHB que logra anular la replicación en un porcentaje importante de casos. Además, algunos pacientes mejoran su función hepática, retrasando la necesidad del injerto. Hay que tener presente también que hasta un 30-40% de los pacientes tratados desarrollarán mutantes resistentes a la lamivudina en el transcurso de un año.

2. En los otros transplantados de órgano sólido con infección crónica por el VHB se recomienda hacer un estudio de la biopsia hepática para descartar una cirrosis. En un candidato a trasplante renal cirrótico está indicado proceder a un doble trasplante, dado el mal pronóstico sobre la función hepática de la infección recurrente. Si la

biopsia no demuestra signos de cirrosis pero el paciente presenta marcadores de actividad viral, estaría indicado administrar lamivudina como en el caso anterior.

Hepatitis crónica C

La infección crónica por el VHC en el candidato a un trasplante no se considera una contraindicación en la actualidad. Esta infección es muy frecuente entre los candidatos a un trasplante renal o hepático y, de hecho, la cirrosis por VHC constituye en la actualidad la indicación más frecuente para este último. Casi todos los pacientes con infección tienen replicación viral antes del trasplante y el virus se reactivará ineludiblemente una vez se produzca éste. Se recomienda llevar a cabo la determinación de ARN viral, mejor cuantitativa, en todo candidato. Cuando sea posible, conviene determinar el genotipo del virus. La carga viral elevada (> 10⁶ Eq/ml) y el genotipo 1b son factores de peor pronóstico que pueden condicionar la vigilancia en el período posttrasplante.

1. *Trasplante hepático.* No existen criterios diferentes para indicar el trasplante en estos candidatos y todas las actuaciones durante la espera están dirigidas a orientar el seguimiento posttrasplante. La viremia persistente y elevada y el genotipo viral no son excluyentes. Se recomienda descartar la presencia de un hepatocarcinoma, dada su asociación con la cirrosis por el VHC en nuestro medio. No existe, por ahora, unanimidad ni criterios suficientes para indicar una estrategia tendente a inhibir la replicación viral antes del trasplante.

2. *Otros trasplantes de órgano sólido.* Se recomienda descartar la presencia de cirrosis, por ejemplo, por si fuese aconsejable realizar un doble trasplante renal y hepático. Tampoco existen criterios definidos sobre la actuación durante la espera en los candidatos a otro tipo de trasplante de órgano sólido, aunque algunos grupos han sugerido la utilización de interferón si el paciente es virémico y si su carga es elevada.

Otras complicaciones infecciosas

Los candidatos a un trasplante que presenten una complicación infecciosa deben ser valorados con urgencia para permitir el diagnóstico y el tratamiento precoz, y para decidir su continuidad en la lista de espera del trasplante. El manejo de las complicaciones infecciosas es el mismo que en otros pacientes, si bien las decisiones tienen repercusiones sobre la conveniencia de realizar o no el trasplante en ese momento. En términos generales, se acepta excluir a los pacientes en situación de sepsis grave o de shock séptico en tanto se mantenga en esa situación. La contraindicación desaparecería cuando la situación del paciente regresara al grado de sepsis no complicada.

Enfermedades infecciosas que contraindican el trasplante

Pueden clasificarse en 3 subgrupos:

1. Contraindicación absoluta y permanente:

a) Hepatitis crónica activa por el virus de la hepatitis B, con marcadores de replicación activa (trasplante hepático).

TABLA 8. Vacunas recomendables en el candidato a un trasplante

Vacuna	Antes del trasplante	Después del trasplante después del trasplante ^a	Reinmunización posvacunación	Determinación de la inmunidad
Varicela	Recomendada ^{b,c}	Contraindicada	No	Sí
Sarampión	Recomendada ^c	Contraindicada	No	Sí
Parotiditis	Recomendada ^c	Contraindicada	No	No
Rubéola	Recomendada ^c	Contraindicada	No	Sí ^d
BCG	No está indicada ^b	Contraindicada	No	Sí
Polio (VPI)	Recomendada ^e	Indicada	Sí	No
Polio (VPO)	Contraindicada ^f	Contraindicada	No	No
Tos ferina	Indicada	Indicada	Sí	No
Difteria	Indicada	Indicada	Sí	No
Tétanos	Indicada	Indicada	Sí	No
Hepatitis B	Indicada ^g	Indicada	Sí ^h	Sí
Hepatitis A	Indicada	Indicada	Sí	Sí
Gripe	Indicada ⁱ	Indicada	Sí	No
<i>Haemophilus influenzae</i> B	Indicada	Indicada	Sí	Sí
<i>Neisseria meningitidis</i> C	Indicada	Indicada	Sí	No
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Indicada	Indicada	Sí ^j	No

^aEstá indicada cuando la vacunación no se ha completado antes del trasplante, o cuando no se ha alcanzado la inmunidad serológica. Debe reiniciarse una vez que la inmunodepresión se ha atenuado. Esto sucede generalmente después de los 6-12 meses postrasplante en los receptores con evolución favorable. En los receptores que siguen necesitando tratamiento inmunosupresor en dosis altas o presentan disfunción del injerto, la seguridad de las vacunaciones no está establecida y estos receptores no deben ser vacunados.

^bEstá contraindicada en los pacientes con inmunodepresión grave: leucemia, linfomas, inmunodeficiencias congénitas, infección por el VIH, y pacientes en tratamiento con corticoides en dosis superiores a 20 mg/día durante más de 1 mes.

^cLa vacuna debe administrarse al menos 2 semanas antes del trasplante.

^dRecomendada en mujeres en edad fértil.

^eVacuna de la polio con virus inactivado parenteral (Salk). Recomendada sólo si no se ha cumplido la vacunación del calendario.

^fVacuna de la polio con virus atenuado oral (Sabin). Está contraindicada en los candidatos porque la eliminación del virus vacunal por heces es prolongada, hasta 10 semanas. Por la misma razón, está contraindicada en los convivientes del receptor del trasplante.

^gLa vacunación de los candidatos a un trasplante con una pauta acelerada consistente en 3 dosis semanales consecutivas, consigue una respuesta inmunológica del 71%.

^hLa reinmunización está indicada sólo si no ha habido respuesta vacunal.

ⁱIndicada también en todos los convivientes del receptor y en el personal sanitario que le atiende.

^jRevacunación cada 5 años.

2. Contraindicación absoluta transitoria:

a) Infecciones activas graves, hasta que son controladas. Se consideran como tales la sepsis grave y el shock séptico, definidos según los criterios de Bone et al (tabla 7).

3. Contraindicaciones relativas: por sí solas no son una contraindicación al trasplante, pero deben ser tenidas en cuenta en la evaluación individual de cada paciente.

a) Infección por el VIH: aunque se ha considerado de manera tradicional como una contraindicación absoluta, la Organización Nacional de Trasplantes ha considerado que es relativa, por lo que la decisión final corresponde a los grupos de trasplante.

b) Infecciones graves controladas.

Prevención de las infecciones postrasplante

Vacunaciones

El período previo al trasplante, mientras el paciente no está inmunodeprimido, representa una gran oportunidad para completar las vacunaciones. Idealmente, todos los candidatos deben ser vacunados por completo antes del trasplante, porque la respuesta a la vacunación es más intensa en este período. Sin embargo, debe tenerse presentes ciertas limitaciones. Aunque la información se detallará en los apartados sucesivos, las vacunas que se

deben administrar en el candidato al trasplante se resumen en la tabla 8.

Consideraciones generales en los candidatos en espera de un trasplante

1. Las enfermedades terminales que obligan al trasplante representan un riesgo más elevado para el paciente de padecer ciertas enfermedades que se pueden prevenir con vacunas, como las producidas por el *Haemophilus influenzae* tipo B y el neumococo.

2. A diferencia de cuando ya se han trasplantado, estos pacientes no se consideran inmunodeprimidos en términos de vacunación, por lo que, en principio, podrían recibir vacunas de virus vivos atenuados. Sin embargo, este tipo de vacunas debe administrarse al menos 2-4 semanas antes del trasplante; de otra manera, el trasplante no debe realizarse dentro de este período. Si hay alternativa, se prefieren las vacunas de virus inactivados.

3. Es importante tener presente que este período se utiliza para completar la vacunación de los pacientes antes de entrar en el período más peligroso.

4. La respuesta inmune de estos pacientes a las vacunas (hepatitis B, *H. influenzae*, neumococo, etc.) podría ser menor que en el paciente normal, como consecuencia de las enfermedades de base que les hacen candidatos a un trasplante: puede recomendarse dosis mayores o recuerdos más frecuentes.

5. En ciertos casos, la revacunación puede ser necesaria después del trasplante para conseguir la correcta inmunización; la determinación de los títulos de

TABLA 9. Educación higiénico-sanitaria a transmitir al candidato durante la espera

Higiene personal
Lleve la ropa limpia y cámbiela con frecuencia. No necesita mascarillas tras el alta
Lávese las manos: antes y después de comer, antes y después del aseo personal
Cepillese los dientes después de cada comida
Tómese una ducha diaria con agua y jabón
Su casa
Debe estar limpia y bien ventilada
No ponga flores ni macetas en su habitación
Alimentación
Lave las verduras con agua y lejía (3 gotas por litro de agua) antes de consumirlas
No tome alimentos ni bebidas sin control sanitario: agua de ríos, pozos o fuentes, leche y derivados no pasteurizados, etc.
No tome alimentos caducados ni en mal estado de conservación
No fume, ni tome bebidas alcohólicas
Cocine completamente la carne cruda procedente de animales (cerdo, ternera y pollo)
Lave completamente los vegetales crudos antes de comerlos
Separé la carne cruda de los vegetales y de la comida preparada
Lave las manos, el cuchillo y las superficies después de manipular los alimentos crudos
Evite los quesos blandos (p. ej., tipo Brie, Camembert y quesos azules)
Los alimentos preparados deben ser calentados suficientemente antes de comerlos
Relaciones sexuales
Es saludable que reanude su actividad sexual, pero evite las relaciones sexuales de riesgo
Salidas
Debe salir de casa, pasear, le vendrá bien ver la calle, los amigos, pero evite:
Los lugares sucios
Las obras durante la fase de derribo, cuando se forma polvo en grandes cantidades
Las visitas a enfermos con infecciones respiratorias, con varicela y, en general, a personas con fiebre
Viajes
Puede viajar por todo el país y también al extranjero, pero informe primero a su médico de trasplante
Animales
Puede tener animales, siempre que tengan control sanitario. Lávese las manos después de jugar con ellos

anticuerpos neutralizantes, disponible para algunas vacunas, puede ayudar a establecer la necesidad.

Vacunas incorporadas al calendario vacunal

Sarampión-rubéola-parotiditis (triple vírica). Se trata de una vacuna de virus vivos atenuados. Puede administrarse de forma habitual en aquellos niños que se encuentren en lista de espera (a los 15 meses y 11 años). Si se considera que un paciente que está en estas condiciones tiene un alto riesgo de padecer el sarampión, puede adelantarse la vacuna simple de esta enfermedad a los 9 meses. A los 15 meses y 11 años se indicaría la triple vírica si el paciente no ha sido trasplantado. Puesto que es una vacuna de virus atenuados, conviene administrarla tan pronto como sea posible antes del trasplante, y nunca después. Si el paciente tiene contacto con el sarampión, se recomienda considerar la inmunoprofilaxis.

Poliomielitis. La vacuna recomendada es la parenteral de virus vivos inactivados (VPI o tipo Salk). Esta vacuna puede utilizarse para reinmunizar o completar el calendario una vez el paciente se ha trasplantado. Sin embargo, la vacuna habitual utilizada para la población general en nuestro país es la vacuna oral (VPO, tipo Sabin), un preparado de virus vivos atenuados. Se desaconseja su uso en los pacientes una vez trasplantados y deben hacerse consideraciones en los que se encuentran en espera.

1. Tras la primera dosis de VPO, el 50% de pacientes eliminan virus viables por las heces a las 6 semanas y el 1% a las 10 semanas. No debe administrarse VPO a los pacientes en lista de espera si se piensa que se trasplantará en este período. Si se le vacuna, deberían esperarse 10 semanas antes de ser trasplantado.

2. No debe utilizarse VPO en los convivientes de pacientes trasplantados (hijos, hermanos, etc.). Si se administra inadvertidamente, se debe apartar al contacto durante un mínimo de 4 semanas, período de máxima excreción por las heces.

3. Si la inmunización está indicada por la edad, los pacientes y sus contactos familiares o escolares deberían vacunarse con la vacuna VPI.

4. No se aconseja vacunar a los adultos no inmunizados correctamente que entran en la lista de espera, salvo que tengan un alto riesgo de padecer la polio (trabajadores de guarderías, viajes a zonas de elevada endemidad, etc.). En este caso podría utilizarse el preparado VPI (2 dosis separadas 4-8 semanas y otra dosis 6-12 meses después de la segunda).

Difteria-tétanos-tos ferina (DTP). Es una vacuna de componentes inactivados, por lo que se puede administrar sin riesgos (DTP, 2, 4, 6 y 15 meses; DT, 6 años; Td, 14 años, y recuerdo cada 5-10 años o bajo indicación médica). Puesto que podría esperarse una menor respuesta inmune en el candidato debido a su enfermedad de base es recomendable administrar las máximas dosis posibles durante la espera, sin retrasar por ello la fecha del trasplante.

Haemophilus influenzae tipo b. Es una vacuna compuesta por polisacárido capsular conjugado con una proteína transportadora. Se puede administrar en la forma prevista en el calendario de vacunaciones (2, 4, 6, 15 meses). Los pacientes que entran en lista de espera y no están vacunados deben recibir esta vacunación (niños: 2 dosis separadas por 2 meses; los adultos recibirán una sola dosis: a pesar de que pudiera ser insuficiente, no existen datos para recomendar más dosis). Esta vacuna puede administrarse junto a la neumocócica utilizando jeringas separadas y administrándola en zonas anatómicas alejadas.

Hepatitis B. Se utiliza un preparado de antígeno de superficie (HBsAg) obtenido por recombinación genética. Se puede administrar en la forma prevista por el calendario vacunal. Los pacientes no inmunizados deben ser vacunados al ser incluido en la lista de espera. Se debe confirmar la respuesta mediante la determinación

cuantitativa de los anticuerpos anti-HBsAg. Los pacientes no respondedores se pueden revacunar con 1-3 dosis adicionales. Hay que valorar la vacunación con un preparado de alta concentración (40 µg/ml) si no existe respuesta.

Vacunas no incorporadas al calendario vacunal

Gripe. Vacunas de virus muertos enteros o fraccionados o de antígenos de superficie. Está indicada la vacunación anual, a principios del otoño, en los pacientes en lista de espera. La respuesta inmune puede estar reducida. En períodos de alta endemia de gripe tipo A podría valorarse la quimioprofilaxis con amantadina.

Neumococo. Es una vacuna compuesta por una mezcla de polisacárido capsular de los 23 serotipos más comunes. Se debe administrar a todos los pacientes mayores de 2 años que entran en la lista de espera. Los pacientes vacunados previamente recibirán una nueva dosis al entrar en ésta si la primera dosis se administró hace más de 3 años. Hay que seguir administrando a vacuna antineumocócica después del trasplante, cada 3-5 años.

Varicela. Se utiliza una vacuna de virus vivos atenuados. No se puede administrar en pacientes transplantados, pero sí en los candidatos seronegativos (el 70-75% de los adultos son inmunes por haber sufrido la infección natural), para evitar el riesgo de la primoinfección postrasplante, que es una complicación muy grave de la varicela. No se debe trasplantar al paciente hasta que pase un mes de la vacunación. En los niños 1-12 años se emplea una sola dosis subcutánea; si son mayores de 12 años, se administrarán 2 dosis separadas por un intervalo de 4-8 semanas.

Hepatitis A. vacuna de virus inactivados. Se puede administrar sin problemas en pacientes una vez transplantados, y se recomienda administrar la primera dosis en los candidatos no inmunes (ausencia de anticuerpos IgG anti-VHA), mientras se encuentran en la lista de espera. Se utilizan dosis de 1.440 U en los adultos o y de 720 U en los niños, por vía intramuscular en el deltoides. La segunda dosis se administra a los 6-12 meses.

Otras vacunaciones en situaciones especiales

Ante una situación especial se debe consultar al servicio de enfermedades infecciosas. Puede utilizarse sin complicaciones, cuando estén indicadas, las siguientes vacunas: a) encefalitis japonesa (virus muertos; viajes a zonas endémicas); b) peste (bacilos muertos; viajes a zonas endémicas), y c) rabia (virus muertos, viajes a países con enfermedad no erradicada, quimioprofilaxis tras mordedura o contacto de heridas o mucosas con saliva de un animal sospechoso).

Educación sanitaria del paciente candidato al trasplante

Aunque no se trate propiamente de una actividad directamente relacionada con la evaluación del candidato, al igual que ocurre con las vacunas, el período anterior al trasplante debe ser aprovechado para instruir al paciente en una serie de normas y hábitos higiénicos y sanitarios que le ayuden a convivir con su inmunodeficiencia farmacológica una vez producido el trasplante. Esto se considera de gran impor-

tancia, por cuanto el paciente es más receptivo cuando está en espera a una información que puede ser trascendente para prevenir complicaciones infecciosas futuras. Además, también servirán para evitarle realizar hábitos innecesarios que le puedan afectar, en alguna medida, a su calidad de vida. Algunas de estas recomendaciones se incluyen en la tabla 9 bajo el aspecto formal de documento para el paciente.

Agradecimientos

El Grupo de Estudio de Infecciones en los Trasplantados de la SEIMC (Gesitra-SEIMC) desea mostrar su agradecimiento a la Organización Nacional de Trasplantes por ofrecer la oportunidad de la difusión de este documentos entre los distintos grupos de profesionales dedicados al trasplante en España.

Bibliografía

- Blanes Juliá M, López Aldeguer J. Evaluación de la infección en el donante y en el receptor. En: Aguado JM, editor. Infecciones en pacientes trasplantados. Madrid: Harcourt, 2000;p. 23-40.
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Chest 1992;101:1644-55.
- Burroughs M, Moscona A. Immunization of pediatric solid organ transplant candidates and recipients. Clin Infect Dis 2000;30:857-69.
- Carithers RL, Marquardt A, Gretch DR. Diagnostic testing for hepatitis C. Seminars Liver Dis 2000;20:159-71.
- Larocco MT, Burgert SJ. Infection in the bone marrow transplant recipient and role of the microbiology laboratory in clinical transplantation. Clin Microbiol Rev 1997;10:277-97.
- Martínez-Marcos FJ, Lopez-Cortes LF, Pachon J, Alarcon A, Cordero E, Viciana P. Comparison of two methods for the assessment of delayed-type hypersensitivity skin in patients with human immunodeficiency virus infection. Clin Infect Dis 1998;26:1330-4.
- Muñoz P, Bellido A, Bouza E. Aspectos generales de la prevención de la infección en el trasplante. En: Aguado JM, editor. Infecciones en pacientes trasplantados. Madrid: Harcourt, 2000;p. 97-132.
- Murray BE. Drug therapy: Vancomycin-resistant enterococcal infections. N Engl J Med 2000;342:710-21.
- Patel R, Paya CV. Infections in solid organ transplant recipients. Clin Microbiol Rev 1997;10:86-124.
- Pérez JL, Ayats J. El laboratorio de microbiología en el trasplante. En: Aguado JM, editor. Infecciones en pacientes trasplantados. Madrid: Harcourt, 2000; p. 97-132.
- Torre Cisneros J, De la Mata M, Rufian S, Villanueva Marcos JL, Gutierrez-Aroca J, Casal M, et al. Importance of surveillance mycobacterial cultures after liver transplantation. Transplantation 1995;60:1054-5.