

Infecciones en los pacientes trasplantados de hígado

José María Aguado, Ana García-Reyne y Carlos Lumberras

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

Las infecciones son la causa más importante de morbimortalidad en los pacientes trasplantados. Aparecen en tres momentos diferentes tras el trasplante dependiendo de factores quirúrgicos, el nivel de inmunosupresión, la exposición ambiental y el tipo de profilaxis utilizada. Las infecciones bacterianas surgen sobre todo en los primeros 2 meses y pueden hacerlo como bacteriemia, infección de la herida quirúrgica, infección intraabdominal o neumonía. La tuberculosis en el paciente trasplantado tiene una presentación más agresiva que en el paciente inmunocompetente y además su manejo se ve dificultado por la interacción farmacológica entre los fármacos tuberculostáticos y los inmunosupresores. Los virus producen infección de manera directa en estos pacientes pero además algunos de ellos, el citomegalovirus y el herpesvirus humano 6, son inmunomoduladores y pueden facilitar otras infecciones y el rechazo del injerto. El uso de técnicas de reacción en cadena de la polimerasa y antigenemia ha hecho posible un diagnóstico más precoz de la infección por citomegalovirus y la implantación de medidas profilácticas. Las infecciones fúngicas siguen presentando una alta mortalidad a pesar de las nuevas técnicas diagnósticas y los nuevos fármacos antifúngicos.

Palabras clave: Trasplante hepático. Infección fúngica profunda. Citomegalovirus.

Infections in liver transplant recipients

Infection is the main cause of morbidity and mortality in liver transplant patients. Infections appear in three different periods following transplantation and are related to surgical factors, the degree of immunosuppression, environmental exposure and the type of prophylaxis used. Bacterial infections occur in the first two months after transplantation as bacteremia, surgical wound and intra-abdominal infection, or pneumonia. Tuberculosis in the liver transplant recipient is more aggressive than in immunocompetent persons. Viruses produce direct infection in these patients; moreover, some viruses (e.g., cytomegalovirus and human herpes virus 6) are immunomodulators and can facilitate other infections and graft rejection. Polymerase chain reaction and antigenemia techniques have made possible

prompt diagnosis of cytomegalovirus infection and the implementation of prophylactic strategies. Fungal infections still have a high associated mortality rate, despite new diagnostic techniques and new antifungal drugs.

Key words: Liver transplant. Deep fungal infection. Cytomegalovirus.

Introducción

El trasplante hepático (TH) es el tratamiento de elección de las enfermedades hepáticas cuando alcanzan su fase terminal. El éxito del mismo depende de una adecuada selección del donante y el receptor, de una técnica quirúrgica excelente, de un cuidado perioperatorio adecuado, de la administración de fármacos inmunosupresores y del control de las complicaciones infecciosas. Las infecciones son una causa importante de morbimortalidad en los pacientes receptores de un trasplante hepático¹. Más de dos tercios presentan alguna infección en el primer año tras el trasplante, siendo además la causa más importante de mortalidad. La cronología de las infecciones en receptor de un TH es parecido al de otros trasplantes de órgano sólido (fig. 1):

1. Período inicial. Corresponde a las primeras 3 a 4 semanas tras el trasplante, con un predominio de infecciones producidas por bacterias nosocomiales semejantes a otros pacientes quirúrgicos. La enfermedad producida por reactivación del virus herpes simple (VHS) es común en este período aunque debido a la profilaxis ha disminuido de forma importante.

2. Período intermedio. Se extiende aproximadamente desde el segundo al sexto mes postrasplante. En él predominan las infecciones oportunistas como consecuencia del tratamiento inmunosupresor.

3. Período tardío. Se inicia a los 6 meses de la cirugía. Predominan las infecciones por organismos adquiridos en la comunidad. Durante este período existe riesgo para enfermedades oportunistas asociadas a 3 factores, los episodios de rechazo que asocian un aumento del tratamiento inmunosupresor, el retrasplante e infecciones crónicas virales como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC).

En la tabla 1, se muestra la experiencia en el programa de TH del Hospital Universitario 12 de Octubre en diferentes períodos de tiempo, donde puede observarse el porcentaje de pacientes infectados y de muerte por infección en los diferentes períodos analizados.

El riesgo de infección en el paciente sometido a un TH es la resultante de la interacción de 4 grupos de factores: la situación del paciente antes del trasplante, una intervención quirúrgica compleja más la necesidad de cuidados médicos invasivos en el postoperatorio inmediato, la exposición ambiental tanto nosocomial como fuera del hospital

Correspondencia: Dr. J.M. Aguado.
Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario 12 de Octubre.
Edificio Materno-Infantil. Planta 6ª
Avda. de Córdoba, km 5,400. 28041 Madrid. España.
Correo electrónico: jaguado@medynet.com

Manuscrito recibido el 2-3-2007; aceptado el 13-3-2007.

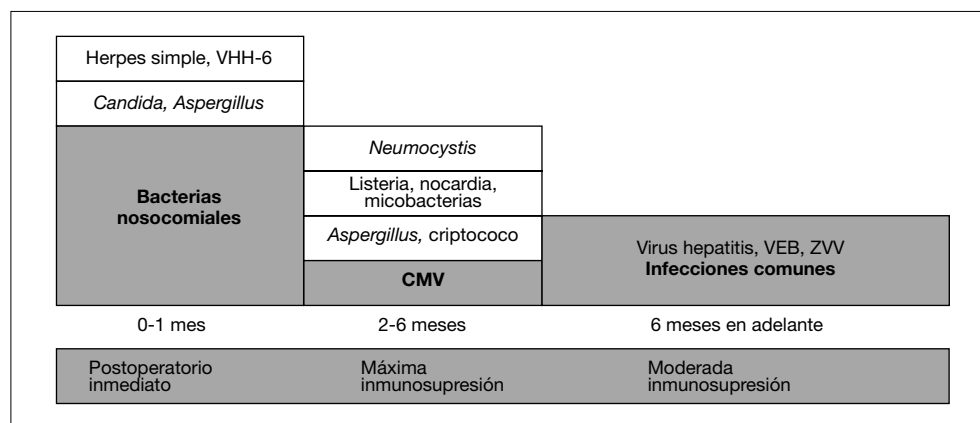


Figura 1. Cronología de las infecciones en el trasplante. (Modificada de Rubin et al. Am J Med. 1981;70: 405-11.) VHH-6: herpes virus tipo 6; CMV: citomegalovirus; EBV: virus de Epstein-Barr; VZV: virus varicela-zóster.

TABLA 1. Incidencia y mortalidad de las complicaciones infecciosas graves en el programa de Trasplante Hepático del Hospital 12 de Octubre

Período	Nº de pacientes	Pacientes infectados (%)	Muerte por infección (%)
1988-1991	100	56	13
1992-1994	115	51	11
1995-1997	106	43	7
1999-2001	100	41	5

a determinado tipo de microorganismos y la necesidad de mantener un tratamiento inmunosupresor.

Infecciones bacterianas

Las infecciones bacterianas son una de las complicaciones más frecuentes y graves. La mayoría ocurren en los primeros 2 meses tras el TH. Los factores de riesgo que predisponen a una infección bacteriana son el rechazo agudo, la hospitalización prolongada, la insuficiencia hepática aguda, valores de bilirrubina elevados y un tiempo quirúrgico prolongado². Los receptores de donante vivo pueden tener una mayor incidencia de infecciones de la herida quirúrgica, superficiales y profundas, que son inherentes a la mayor complejidad de la técnica quirúrgica³.

Formas clínicas

Bacteriemia

La bacteriemia es más frecuente tras el TH que en otro tipo de trasplantes. El origen suelen ser los catéteres venosos y las infecciones abdominales. La mayoría se producen por *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus* spp. Las bacteriemias asociadas con *Staphylococcus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter* se asocian con mayor mortalidad. Son factores de riesgo para la bacteriemia la diabetes mellitus, los valores de albúmina bajos y la seropositividad para citomegalovirus (CMV)⁴.

Infecciones de la herida quirúrgica e intraabdominales

Estas infecciones se asocian a una mayor estancia media en el hospital y condicionan un mayor gasto por paciente, aunque no se asocian a una mayor mortalidad o a

una mayor pérdida del injerto. Los factores de riesgo son la dehiscencia de la anastomosis biliar, un tiempo de cirugía prolongado, bajos valores de albúmina, ascitis, número elevado de transfusiones, obesidad y la necesidad de OKT3 en los primeros 7 días postrasplante^{2,5}.

La trombosis de la arteria hepática ocurre en un 7% de los pacientes y se asocia con colangitis, abscesos hepáticos y pérdida del injerto. Los abscesos hepáticos pueden tratarse con antibióticos de amplio espectro con o sin drenaje percutáneo con resultados dispares y muchas veces los pacientes precisan de un retrasplante, que conlleva una elevada mortalidad⁶.

Pulmón

Las neumonías aparecen sobre todo en aquellos que necesitan ventilación mecánica prolongada o tienen que ser reintubados. Los microorganismos más frecuentes en el primer mes postrasplante son las bacterias (bacilos gram-negativos y *S. aureus*) y *Aspergillus* spp., mientras que las infecciones oportunistas son posteriores y se asocian más a aquellos pacientes que requieren de esplenectomía⁷.

Bacterias resistentes

Las infecciones por microorganismos resistentes constituyen un problema en los pacientes trasplantados. Las infecciones por *S. aureus* meticilín resistente (*SAMR*) presentan una elevada mortalidad (entre el 20-86%)⁸ y suelen aparecer en el postoperatorio precoz (media de 16 días). En algún estudio se ha sugerido que la descontaminación con mupirocina carecería de eficacia ya que no impide la recolonización y no previene las infecciones futuras⁹.

La colonización por enterococo vancomicina resistente (EVR) es muy variable en los diferentes centros, pero en general es baja en España. Los factores que favorecen la aparición del EVR son el uso de antibióticos de amplio espectro, el tratamiento prolongado con antimicrobianos, la infección reciente por enterococo sensible a vancomicina, otras infecciones concurrentes (bacterianas o fúngicas), complicaciones biliares, reintervención quirúrgica, insuficiencia renal o un postoperatorio prolongado¹⁰. La infección por EVR puede originar bacteriemias recurrentes y una infección refractaria al tratamiento. Los pacientes con infección por EVR presentan una mayor morbimortalidad por lo que se deben buscar estrategias para reducir su adquisición¹⁰. El tratamiento se podría realizar con linezolid, quinupristina-dalfopristina, daptomicina o tigeciclina.

Prevención

La elevada incidencia de infección del lecho quirúrgico, justifica la administración perioperatoria de antibióticos. Por desgracia, existen importantes diferencias entre los diferentes grupos de trasplante, tanto en la elección de los mismos como en la duración de la profilaxis. En general, suelen utilizarse antibióticos durante las primeras 24-48 h tras el trasplante dirigidos frente a la flora entérica. La descontaminación selectiva intestinal (DIS) con fluorquinolonas o con antibióticos no absorbibles se ha estudiado como medida para intentar disminuir las infecciones bacterianas y fúngicas en el postoperatorio, los resultados son contradictorios. Parece, por tanto, que, en el momento actual su administración no estaría justificada.

Infecciones por micobacterias

Tuberculosis

El riesgo de padecer tuberculosis en el receptor de un TH es superior al de la población normal. En general, la tuberculosis en el paciente trasplantado aparece más comúnmente en el primer año tras el trasplante, aunque en un tercio de los casos aparecen después de 2 años de la cirugía. Aunque la afectación pulmonar es la forma de presentación más frecuente, las formas extrapulmonares y diseminadas son mucho más frecuentes que en la población general. La tuberculosis condiciona además una elevada mortalidad que oscila entre el 15-30%, muy superior a la encontrada en la población general y a la de pacientes trasplantados sin tuberculosis. Esta mortalidad, al menos en parte, está producida más que por la propia tuberculosis, por la grave interacción farmacológica existente entre los inmunosupresores y algunos fármacos tuberculostáticos que favorece la aparición de rechazo del injerto.

Desgraciadamente, la prevención de la tuberculosis en el paciente con TH se ve dificultada por la falta de sensibilidad de la prueba de la tuberculina previa al trasplante, así como por la mayor hepatotoxicidad de la isoniazida. Algunos autores, sin embargo, recomiendan administrar tratamiento de la infección latente tuberculosa ante la presencia de signos radiológicos sugestivos de tuberculosis antigua¹¹.

Infecciones por otras micobacterias

Estas infecciones no son muy frecuentes en los pacientes con TH. Se han publicado infecciones por *Mycobacterium avium intracellulare*, *M. chelonae*, *M. mucogenicum*, *M. triple* y *M. xenopi*. Se localizan sobre todo en pleura, pulmón y piel. El tratamiento se debe guiar por los tests de sensibilidad y al igual que con la tuberculosis se complica por la interacción con los fármacos inmunosupresores y porque para el control de la infección se requiere disminuir la dosis de los mismos.

Infecciones por virus

Las infecciones producidas por virus son las que con más frecuencia se encuentran en el receptor de un TH, y su interés radica, no sólo en su capacidad para producir de manera directa lesiones en diferentes órganos, sino por las propiedades inmunomoduladoras de muchos de ellos, que indirectamente pueden facilitar otras infecciones y algunas formas de rechazo del injerto¹².

Infección por citomegalovirus

Este virus es el agente infeccioso más común del paciente que recibe un TH. En ausencia de medidas preventivas, entre el 20-30% de los receptores desarrollan una infección sintomática por CMV, y una proporción aún mayor de pacientes tiene infección asintomática por este virus.

Factores de riesgo

El riesgo de padecer enfermedad por CMV en el paciente trasplantado depende de la carga viral, y de la situación inmunológica del receptor. La infección por CMV en el paciente trasplantado puede ser consecuencia de una exposición primaria al virus (por el injerto o por la administración de productos sanguíneos) en un receptor seronegativo o bien a la reactivación del virus latente o reinfección de una segunda cepa viral procedente del donante, en un receptor seropositivo. La infección primaria se asocia con mucha mayor frecuencia a infección sintomática que la reactivación o la reinfección y es el principal factor de riesgo para el desarrollo de la misma.

La utilización de sueros antilinfocíticos (OKT3, ATG, ALG), al menos en receptores seropositivos, incrementa notablemente el riesgo de desarrollar enfermedad por CMV. En cambio, también es controvertida la relación entre el desarrollo de enfermedad por CMV y la utilización de "bolos" de esteroides para el tratamiento del rechazo agudo. Otros factores favorecedores son la necesidad de un retrasplante, la hepatitis fulminante como causa del trasplante, el desarrollo de sepsis bacteriana en el postrasplante inmediato y la infección por el virus herpes humano tipo 6 (VHH-6) y por el VHC^{13,14}.

Manifestaciones clínicas

La infección por CMV aparece más comúnmente entre la cuarta y octava semanas tras el trasplante, siendo en muchos casos asintomática. En los casos de enfermedad el síntoma más común asociado a la infección por CMV en el paciente trasplantado es la fiebre con o sin leucotrombocitopenia sin evidencia de afectación de ninguna viscera. En el otro extremo, en cuanto a gravedad, se situaría la enfermedad por CMV diseminada con afectación de más de 2 órganos y que incluso con un tratamiento correcto se acompaña de una mortalidad considerable. El propio injerto es el órgano más comúnmente afectado en la enfermedad por CMV en el paciente sometido a un TH. La hepatitis por CMV se diagnostica mediante biopsia hepática y debe diferenciarse del rechazo agudo y de otras causas de disfunción del injerto. Con frecuencia cada vez mayor observamos que mientras la frecuencia de hepatitis por CMV en el TH disminuye se incrementa la frecuencia de infección del tracto digestivo. Una de las complicaciones más graves de la infección por CMV es la neumonitis, caracterizada por la presencia de fiebre, hipoxemia e infiltrados intersticiales bilaterales. En el TH su frecuencia es relativamente baja y a menudo se asocia con otras infecciones pulmonares oportunistas (p. ej., *Pneumocystis jirovecii*, *Aspergillus*, etc.). Otras infecciones excepcionales son la coriorretinitis o la encefalitis.

Diagnóstico

La biopsia de un órgano afectado presenta cambios histopatológicos, como la presencia de inclusiones intranucleares, sugerentes de infección por CMV. Actualmente el

diagnóstico suele realizarse mediante antigenemia pp65 o por reacción en cadena de la polimerasa (PCR)¹⁵. En general ya no se utiliza el aislamiento en sangre de CMV mediante cultivo convencional o técnica de *shell-vial*, salvo en los casos en que se sospeche resistencia a los antivirales para poder analizar genérica la cepa de CMV aislada.

Tratamiento

El ganciclovir es el tratamiento de elección en la enfermedad por CMV en el paciente sometido a un TH. Actualmente existe también bastante evidencia que permite el uso de valganciclovir en el tratamiento, al menos en los cuadros menos graves. En general el tratamiento de la enfermedad por CMV no requiere reducir la dosis de los fármacos inmunosupresores y se consiguen porcentajes de éxito superiores al 80% de los casos. Aproximadamente un 15-20% de los episodios de enfermedad por CMV tratados inicialmente con éxito con ganciclovir o valganciclovir recidivan precozmente tras la suspensión del fármaco. La recidiva es particularmente frecuente en el caso de la primoinfección, y cuando el primer episodio ha sido una enfermedad diseminada y, en general, responde a un nuevo ciclo de tratamiento con el antiviral¹⁶. Ganciclovir es un fármaco bastante seguro, el efecto secundario más frecuente es la leucopenia, que aparece en el 7 a 25% de los casos, aunque sólo excepcionalmente obliga a suspender el tratamiento. El profármaco del ganciclovir, valganciclovir consigue niveles comparables por vía oral al ganciclovir intravenoso¹⁷.

Las resistencias del CMV al ganciclovir son todavía poco frecuentes en el TH¹⁸. La alternativa al tratamiento con ganciclovir sería el uso de foscarnet, aunque la experiencia en estos pacientes es todavía escasa; su uso se reserva para pacientes que desarrollan grave toxicidad medular con ganciclovir. Su efecto adverso más importante es la nefrotoxicidad que además parece potenciarse con la administración simultánea de ciclosporina¹⁹. En el caso de infecciones graves, especialmente en presencia de neumonitis, es bastante común añadir al tratamiento antiviral inmunoglobulina hiperinmune aunque su utilidad real en el TH no está bien establecida.

Desde la aparición de fármacos antivirales eficaces la mortalidad de la enfermedad por CMV en el receptor de un TH es baja y se limita a los cuadros de infección diseminada. Varios estudios han demostrado que el desarrollo de enfermedad por CMV no sólo aumenta la estancia

hospitalaria y el coste del TH, sino que disminuye significativamente la probabilidad de supervivencia tanto de receptores como de injertos²⁰.

Profilaxis

La aparición en los últimos años del valganciclovir ha permitido contar con un fármaco oral útil para la prevención de la enfermedad por CMV que podría contribuir de forma significativa a reducir los efectos directos e indirectos del CMV en el paciente con TH. Sin embargo, se necesitan estrategias para prevenir la enfermedad tardía que ocurre a pesar de la profilaxis, ya que se asocia a una alta mortalidad.

La prevención de la enfermedad por CMV se puede realizar de dos formas:

1. Profilaxis universal: en la que el fármaco se administra a todos los pacientes inmediatamente después del trasplante. En los pacientes con TH suele limitarse a aquellos pacientes en los que existe la necesidad de administrar sueros antilinfocíticos o en los receptores seronegativos con donante seropositivo.
2. Tratamiento anticipado (*preemptive therapy*): en la que el antiviral se administra sólo a los pacientes en los que se demuestra mediante técnicas de laboratorio muy sensibles (prueba de la antigenemia, PCR, etc.) determinados niveles de replicación de CMV²¹.

La eficacia del ganciclovir para la prevención de la enfermedad por CMV ha sido demostrada en varios estudios (tabla 2). Además el ganciclovir ha demostrado ser útil incluso en la prevención de la primoinfección por CMV (receptor seronegativo de un donante seropositivo)²². Tanto la profilaxis universal como el tratamiento anticipado (*preemptive therapy*) tienen ventajas e inconvenientes. Sin duda, la selección de cepas de CMV resistentes a ganciclovir, tras su administración oral prolongada es uno de los problemas más serios de la profilaxis universal. Desgraciadamente, no existe ningún estudio que haya comparado de manera prospectiva la utilidad de la profilaxis universal frente al tratamiento anticipado en la prevención de la enfermedad por CMV en el paciente trasplantado.

El valganciclovir es un profármaco de ganciclovir que aumenta de manera sustancial su biodisponibilidad oral. Existen varios estudios que han estudiado la eficacia del valganciclovir en la profilaxis de la enfermedad por CMV. Aunque el valganciclovir demostró ser superior al ganciclovir oral en la profilaxis de pacientes de alto riesgo sometidos a un trasplante de órgano sólido, en el análisis por subgrupos estas diferencias no fueron significativas en el caso de los pacientes sometidos a TH²³. Sin embargo, estudios posteriores han demostrado la eficacia y seguridad del valganciclovir oral (con dosis entre 450 y 900 mg al día durante 3 meses) como profilaxis de enfermedad por CMV en el paciente receptor de un TH²⁴⁻²⁶.

Profilaxis con inmunoglobulina

En el trabajo de mayor calidad Snyderman et al²⁷ demostraron una reducción significativa de la incidencia de enfermedad por CMV en los pacientes tratados con inmunoglobulina hiperinmune frente a CMV. Sin embargo, esta reducción era mucho menor en el caso de receptores seronegativos y en los tratados con OKT3. La administración de inmunoglobulinas es segura y carece, en general de efectos adversos graves, pero es muy costosa. La utiliza-

TABLA 2. Resumen de los principales estudios de prevención de la enfermedad por citomegalovirus (CMV) en receptores de un trasplante hepático

Autor (ref)	Intervención	Enfermedad por CMV (%)
Winston (46)	Ganciclovir intravenoso (1-100) frente a aciclovir (1-100)	5 frente a 38
Gane (22)	Ganciclovir oral (1-98) frente a placebo	5 frente a 19
Payá (23)	Ganciclovir oral (8 semanas) frente a placebo. Tratamiento guiado por PCR	12 frente a 0
Winston (46)	Ganciclovir intravenoso (1-14) + ganciclovir oral (15-100) frente a aciclovir (15-100)	0,9 frente a 7,3

PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

ción conjunta de antivirales (aciclovir o ganciclovir) junto con inmunoglobulina ha sido ensayada por algunos grupos para potenciar la eficacia profiláctica²⁸.

Infección por otros herpes virus

Virus herpes simple

Más del 80% de los receptores de un TH son seropositivos para el VHS, y aproximadamente el 40-50% de ellos desarrollan una infección sintomática. Las manifestaciones más comunes de la infección por VHS en esta población son ulceraciones en la mucosa oral o genital que aparecen en las primeras 3 semanas tras el trasplante. De manera excepcional la infección por VHS puede presentarse con afectación de múltiples órganos muchas veces sin evidencia de afectación mucocutánea. Estas formas graves de infección herpética, son uniformemente letales en ausencia de tratamiento antiviral adecuado²⁹. Otras formas clínicas de infección herpética como la encefalitis y la queratitis son excepcionales en el paciente trasplantado. El tratamiento con aciclovir es muy eficaz. El uso rutinario de la profilaxis con aciclovir a dosis bajas en las primeras semanas postrasplante, ha disminuido la incidencia de esta infección de forma sustancial³⁰. Se utilizan también el valaciclovir y el famciclovir para el tratamiento y la profilaxis de la infección por VHS y para el virus varicela-zóster (VVZ) con buena tolerancia^{31,32}.

Virus varicela-zóster

La incidencia de infección sintomática por VVZ en el paciente sometido a un TH oscila alrededor del 5-7%. La primoinfección en forma de varicela se puede producir en cualquier momento tras el trasplante y es especialmente frecuente en niños. En el paciente trasplantado es un cuadro grave con una elevada frecuencia de afectación visceral que puede tener mortalidad. Puede presentarse en forma de hepatitis grave sin afectación cutánea. La reactivación del virus latente (herpes zóster) suele ocurrir después de transcurridos 6 meses tras la cirugía. Aciclovir o famciclovir constituyen el tratamiento de elección. Dada la gravedad de la primoinfección por VVZ en el paciente trasplantado, la prevención de ésta es vital en el receptor seronegativo. En ese sentido sería recomendable la vacunación antes del trasplante en los candidatos seronegativos o con bajos títulos de anticuerpos frente a VVZ. En caso de exposición accidental de un receptor seronegativo a un paciente con varicela o herpes zóster se debe administrar lo antes posible inmunoglobulina específica anti-VVZ (125 mg/10 kg con un máximo de 625 mg), que para algunos autores debería ser completada con la administración de aciclovir durante las 2-3 semanas del período de incubación.

Virus de Epstein-Barr (VEB)

Aunque se han observado síndromes febriles inespecíficos, neumonía intersticial e incluso hepatitis asociada al VEB en receptores de un TH, el aspecto más importante de la infección por este virus es su papel patogénico en el desarrollo de la denominada enfermedad linfoproliferativa postrasplante (ELPT). Desde el punto de vista clínico, la ELPT oscila desde la aparición de un síndrome mononucleósico con hiperplasia polimórfica de células B, hasta el desarrollo de verdaderas proliferaciones monoclonales de células B con extensa infiltración nodal o extranodal. El

diagnóstico de la ELPT es histopatológico. Aunque muchos casos están relacionados con el VEB y se puede confirmar por la presencia de receptores CD20, existe un aumento de los ELPT no asociados al VEB, especialmente cuando aparece después del primer año postrasplante. Su incidencia en el receptor de un TH oscila entre el 1-4%, siendo superior en la población pediátrica. Los factores de riesgo que favorecen la aparición de ELPT son la primoinfección, el desarrollo de enfermedad por CMV, y la utilización de potentes fármacos inmunosupresores. Existe un mayor riesgo de afectación del sistema nervioso central y aumento de mortalidad cuando coexisten la seronegatividad, el CMV *missmatch* y el tratamiento con OKT3. Tiene una media de aparición alrededor de los 10 meses postrasplante. La supervivencia al año era del 85%, siendo mayor en los niños, los pacientes con enfermedad localizada, la forma polimórfica y en tratamiento inmunosupresor de base con tacrolimus³³. La enfermedad diseminada es más frecuente que la enfermedad localizada, en una alta proporción con afectación extranodal con frecuente afectación del injerto (44% de los casos), el pulmón y las suprarrenales³⁴. La reducción o suspensión del tratamiento inmunosupresor ha demostrado mejoría del la ELPT³⁵. Se debe por tanto suspender el anticalcineurínico, iniciar tratamiento con corticoides y monitorizar los signos de rechazo. En los últimos años se ha comunicado la eficacia de rituximab (anticuerpos monoclonales anti-CD20) en el tratamiento de la ELPT³⁶.

Herpes virus 6 y 7

El HHV-6 y el herpes virus 7 (HHV-7) pertenecen a la familia de los herpes virus. Al igual que el CMV son virus inmunomoduladores y se ha visto que la aparición de infección por CMV se asocia a antigenemias elevadas por HHV-6 y HHV-7. Estos virus pueden interactuar y estimular la actividad de los otros³⁷. Algunos autores han señalado también al HHV-6 como favorecedor de la infección fúngica³⁸. La frecuencia de la infección por este virus en el paciente sometido a un TH varía desde el 14 al 82%. La mayoría de las infecciones por este virus ocurren entre la segunda y octava semanas tras el trasplante, siendo una causa frecuente de fiebre en ese período. Además de síndrome febril este virus ha sido involucrado en cuadros de supresión medular, autolimitada o crónica, neumonitis intersticial, hepatitis y neumonitis. El diagnóstico del HHV-6 requiere un cultivo tradicional, pero este sistema es muy laborioso y lento. El cultivo de *shell-vial* se puede realizar en 72 h. La serología es poco útil debido a que la mayoría de la población es seropositiva y el tratamiento inmunosupresor disminuye la respuesta serológica. La PCR puede determinar el virus latente por lo que puede sobreestimar la presencia de infección. La antigenemia puede ser útil pero la experiencia es limitada. El tratamiento con antivirales como el ganciclovir, el foscarnet o el cidofovir es activo frente al HHV-6.

Herpes virus 8 (HHV-8)

El HHV-8 se ha asociado con el sarcoma de Kaposi, la enfermedad de Castleman y el linfoma primario de cavidades. Se han publicado algunos casos de sarcoma de Kaposi en pacientes trasplantados hepáticos tratados con ciclosporina y con tacrolimus³⁹. Algunos pacientes con viremias persistentes por VHH-8 presentan una clínica parecida al ELTD antes de desarrollar el sarcoma de Kaposi.

El sarcoma de Kaposi visceral puede afectar al órgano trasplantado. El tratamiento es parecido de la ELPT asociado al VEB. Las lesiones del sarcoma de Kaposi, sobre todo las cutáneas, pueden desaparecer al reducir o suspender los fármacos inmunosupresores o al cambiar los anticalcineurínicos (tacrolimus o ciclosporina) por sirolimus. Los pacientes con sarcoma de Kaposi visceral se tratan con quimioterapia con algún éxito. En pacientes no trasplantados se han utilizado, asociado a la quimioterapia, antivirales como el ganciclovir, el cidofovir y el foscarnet en pacientes con HHV-8 y sarcoma de Kaposi, pero no existen resultados en pacientes receptores de un TH.

Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

A partir de la introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad en 1996 la esperanza de vida del paciente VIH ha aumentado extraordinariamente y por otro lado la hepatopatía crónica y no las infecciones oportunistas son una causa importante de muerte en muchos pacientes, por lo que se han realizado TH en pacientes con infección VIH controlada y hepatopatía crónica avanzada. De los estudios realizados hasta ahora se puede concluir⁴⁰:

1. Es posible controlar con éxito las interacciones farmacológicas existentes entre los fármacos inmunosupresores y los fármacos frente al VIH.
2. La mortalidad inicial de estos pacientes es similar a la de los pacientes trasplantados sin infección por VIH. Se necesitan seguimientos más largos para evaluar la mortalidad tardía.
3. Los pacientes con infección VIH no presentan más episodios de complicaciones infecciosas que los que no están infectados por este virus.

Otros virus

La infección por adenovirus se presentan en el 5-10% de los receptores de un TH. En el TH se ha descrito ocasionalmente cuadros de neumonitis, hepatitis grave con elevada mortalidad, colitis, cistitis hemorrágica y encefalitis. Por el momento no existe ningún tratamiento antiviral eficaz, aunque existen algunos casos publicados que sugieren un posible beneficio del cidofovir y la ribavirina.

Los cuadros de infección por virus respiratorio sincitial (VRS), parainfluenza e influenza pueden ser más graves en el receptor de un TH que en el individuo normal. Los cuadros graves de infección por VRS pueden beneficiarse

del tratamiento con ribavirina. En el caso de la infección por el virus de la influenza se recomienda la vacunación anual de todos los pacientes trasplantados, aunque la eficacia real de esta medida está sin evaluar. La infección por parvovirus B-19 se ha asociado ocasionalmente con el desarrollo de anemia y trombocitopenia en el trasplantado hepático, pero su importancia real parece pequeña.

Infecciones por hongos

Las infecciones fúngicas son menos frecuentes que las producidas por bacterias y virus pero son las que producen una mayor mortalidad. Su frecuencia es variable, dependiendo del período de tiempo estudiado y de los criterios utilizados para la definición de los casos, oscilando entre el 5 y el 40% (tabla 3). La incidencia en los últimos años ha descendido debido a que las técnicas quirúrgicas han mejorado, los nuevos fármacos inmunosupresores han permitido disminuir la dosis de corticoides y la identificación de factores de riesgo ha favorecido el uso de terapias profilácticas. Aún así la infección fúngica profunda (IFP) sigue presentando una elevada mortalidad debido a la dificultad de establecer *a tiempo* un diagnóstico de certeza, a la insensibilidad y falta de especificidad de las técnicas tradicionales de diagnóstico microbiológico y la escasez de fármacos antifúngicos suficientemente seguros y eficaces. La aparición en los últimos años de nuevos fármacos antifúngicos, más eficaces y menos tóxicos, y la generalización de pruebas microbiológicas más sensibles que permiten establecer un diagnóstico más precoz hacen ser optimistas a propósito de una reducción sustancial de la mortalidad de la IFP en el paciente inmunodeprimido en un futuro cercano¹².

Desde el punto de vista microbiológico, la IFP en el receptor de un TH está producida en la mayor parte de los casos por *Candida* y *Aspergillus*, seguidos a gran distancia por *Cryptococcus*, *Zigomicetos* (mucor), *Scedosporium* y excepcionalmente por una gran variedad de especies fúngicas (*Alternaria*, *Fusarium*, etc.). Tradicionalmente la infección por *Candida* ha sido la IFP más prevalente en el paciente sometido a un TH. Sin embargo, la generalización de medidas profilácticas y el refinamiento en la técnica quirúrgica y en la selección de los receptores a recibir un TH, ha producido una disminución progresiva de la infección candidiásica con un incremento relativo de las infecciones producidas por *Aspergillus* y otros hongos filamentosos.

Los factores de riesgo asociados a la infección por *Candida* son aquellos que determinan una intervención quirúrgica prolongada (incluido la necesidad de reintervenciones y retrasplante) con elevados requerimientos transfusionales, y la necesidad de utilizar antibióticos de amplio espectro que eliminan la flora entérica. Por otro lado, la insuficiencia renal grave (creatinina > 3 mg/dl), la necesidad de utilizar elevadas dosis de fármacos inmunosupresores y la infección por virus inmunomoduladores (CMV, VHH-6, VHC), facilitan la infección por *Aspergillus*.

Infección por *Candida*

La mayoría de las infecciones candidiásicas aparecen en las primeras 8 semanas tras el trasplante en íntima relación con el acto quirúrgico y sus complicaciones. La especie que con más frecuencia es responsable de infección candidiásica, es la *Candida albicans* seguida por *C. parapsilopsis*. Las infecciones por *C. glabrata* y *C. krusei* son

TABLA 3. Incidencia, mortalidad y características microbiológicas de la infección fúngica invasora (IFI) en receptores de un trasplante hepático

Autor (ref)	Incidencia de IFI (%)	<i>Candida</i> (%)	<i>Aspergillus</i> (%)	Mortalidad (%)
Wajszczuk (53)	42	76	24	62
Kusne (54)	18	77	20	71
Wade (55)	13	87	10	35
Briegel (56)	17	57	38	60
Patel (57)	11	53	13	40
Míquelez (58)	6	43	34	71
Singh (59)	7	24	48	ND

ND: información no disponible.

especialmente comunes en el caso de la utilización de profilaxis con fluconazol. Suelen producir infecciones del lecho quirúrgico, incluyendo abscesos intraabdominales, peritonitis y colangitis con candidemia asociada o sin ella. No obstante, se pueden encontrar también infecciones de los catéteres venosos y de cualquier órgano. La mortalidad de la infección por *Candida*, aunque menor que la producida por los hongos filamentosos, es muy elevada oscilando entre el 30-100%, dependiendo del origen y localización de la misma y de la precocidad del diagnóstico y la instauración del tratamiento antifúngico.

Infección por *Aspergillus*

La frecuencia actual de la infección por *Aspergillus* en el paciente que recibe un TH se estima alrededor del 1-3%. Al contrario de lo que ocurre con la infección candidiásica, la puerta de entrada de esta infección es el árbol respiratorio y rara vez la herida quirúrgica o el tracto gastrointestinal. La forma de presentación más común es la pulmonar seguida a distancia por la afectación de senos paranasales y la del sistema nervioso central (SNC), siendo *Aspergillus* la causa más frecuente de absceso cerebral en el paciente trasplantado. La mortalidad de la infección por *Aspergillus* es muy elevada y para alguna de sus localizaciones, especialmente el SNC, se acerca al 100%. La realización precoz de una tomografía computarizada del tórax o los senos paranasales y la instauración precoz del tratamiento antifúngico empírico en presencia de un paciente con factores de riesgo para el desarrollo de infección por *Aspergillus* constituyen medidas prácticas para intentar reducir la mortalidad de esta complicación infecciosa. La detección en suero de un componente de la pared de *Aspergillus* (galactomano) ha demostrado ser útil en el diagnóstico precoz de la aspergilosis invasora, mostrando una más que aceptable sensibilidad y especificidad⁴¹. Más aún, la presencia de una detección positiva de galactomano en suero incrementa de manera notable el riesgo de que un receptor de un TH desarrolle una aspergilosis invasora⁴². La utilización sistemática de esta prueba diagnóstica o de otras similares basadas en técnicas de biología molecular (PCR) debe constituir en el futuro la base de la detección y el tratamiento precoz de la aspergilosis invasora en el TH⁴²⁻⁴⁵.

Cryptococcus neoformans

La inhalación de esporas puede producir una neumonía sintomática o una infección asintomática, con diseminación secundaria a otros órganos especialmente el SNC, siendo la causa más frecuente de meningitis. Los síntomas aparecen con una media de 30 meses postrasplante. El criptococo se comporta como una infección subaguda, pue-

den no producir mucha rigidez de nuca o cefalea. La detección de antígeno de criptococo es muy útil en la meningitis o en la infección diseminada pero en la neumonía su sensibilidad es sólo del 40%, por lo que los pacientes, incluso sin sintomatología neurológica, se deben realizar una punción lumbar para descartar una meningitis subclínica. El tratamiento se puede realizar con anfotericina B liposomal o convencional asociado a fluocitosina durante 6 semanas y luego fluconazol oral durante 6 meses.

Profilaxis

La elevada mortalidad de la IFP y la dificultad en la práctica de establecer un diagnóstico precoz de la misma han favorecido la generalización de la profilaxis antifúngica en muchos programas de TH (tabla 4). El fluconazol en dosis de 100-400 mg ha demostrado ser un fármaco seguro y eficaz en la reducción de la incidencia de infección por *Candida* en el paciente que recibe un TH. Esta reducción, sin embargo, no se ha visto acompañada por una reducción simultánea de la mortalidad y en algún caso se ha asociado a la aparición de especies de *Candida* resistentes al fármaco. Itraconazol no parece ser superior al fluconazol en esta indicación y su uso se ha asociado con más efectos secundarios⁴⁶. La utilización de anfotericinas lipídicas y de caspofungina en series pequeñas, como profilaxis dirigida a pacientes con factores de riesgo para desarrollar infección fúngica, han demostrado una disminución de la infección fúngica y específicamente una reducción en la incidencia de aspergilosis invasora^{47,48}.

Es evidente que el refinamiento de la técnica quirúrgica y de la selección de los receptores son factores tanto o más importantes que la profilaxis con fármacos en la reducción de la infección candidiásica, por lo que no está claro que con la incidencia actual de la infección por levaduras en el TH esté justificada la administración sistemática de antifúngicos sistémicos. Esta medida sí estaría justificada, sin embargo, en aquellos pacientes en los que existan factores de riesgo que incrementan la probabilidad de padecerla. Sería deseable, por tanto, que la profilaxis antifúngica en el TH se basara en una valoración individualizada del riesgo del paciente unida a la realización de pruebas diagnósticas que sean capaces de identificar precozmente la infección fúngica.

Infección por *Pneumocystis jiroveci*

En ausencia de profilaxis, la incidencia de neumonía por *P. jiroveci* en el TH oscila entre el 3-25%, y es, en general, consecuencia de la reactivación de una infección latente presentándose en el período de máxima inmunosupresión (2.º-6.º mes postrasplante)^{49,50}. En el paciente trasplantado la infección por *P. jiroveci* produce un cuadro agudo de

TABLA 4. Resumen de los principales estudios de profilaxis de la infección fúngica invasora (IFI) en receptores de un trasplante hepático

Autor (ref)	Nº de pacientes	Antifúngico utilizado	IFI (%)	Mortalidad (%)
Singh (60)	55	AnB 0,2 mg/kg/día frente a no tratamiento	5 frente a 0	ND
Tollemar (61)	77	AnBLip 1 mg/kg/5días frente a placebo	0 frente a 16*	6 frente a 8
Lumbreras (62)	142	Fluconazol 100 mg/día frente a nistatina	3 frente a 9	8 frente a 8
Winston (63)	212	Fluconazol 400 mg/día frente a placebo	6 frente a 23*	11 frente a 14
Winston (64)	188	Fluconazol 400 mg/día frente a itraconazol 400 mg/día	4 frente a 9	0 frente a 1
Shah (65)	360	AnB 15 mg/día frente a AnBLip 50 mg/día	2frente a3	ND

*Diferencias estadísticamente significativas.

AnB: anfotericina B deoxicolato; AnBLip: anfotericina B liposomal; ND: información no disponible.

neumonía, con fiebre, disnea, tos seca e infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax y no suele afectar a otros órganos. El diagnóstico se realiza por inmunofluorescencia directa (IFD) en el lavado broncoalveolar (LBA). El tratamiento de elección es el cotrimoxazol. Otras alternativas si existe contraindicación absoluta para éste son la pentamida inhalada, la trimetoprima-dapsona, la atovaquona y la clindamicina-primaquina. Si fallan hay que pensar en que el paciente presente alguna infección concurrente o secundaria o un proceso no infeccioso. La mayor parte de los programas de trasplante han eliminado prácticamente esta infección mediante la utilización de profilaxis con dosis bajas de cotrimoxazol durante los primeros 6-12 meses tras el trasplante. Aun así los pacientes que requieren altas dosis de inmunosupresores por rechazo crónico o recurrente siguen teniendo riesgo de contraer una infección por *Pneumocystis* después del primer año postrasplante.

Infecciones por parásitos

Las infecciones por parásitos se encuentran entre las menos comunes en el paciente trasplantado. Esta relativa rareza de estas infecciones, hace que en muchas ocasiones pasen desapercibidas y se diagnostiquen en estadios avanzados de las mismas, a veces incluso en el estudio necrópsico.

Toxoplasmosis

En nuestro medio, la toxoplasmosis es la infección parasitaria más común en los pacientes trasplantados, aunque en el TH es una complicación infecciosa excepcional. Dentro de su rareza, es más común cuando un receptor seronegativo recibe un órgano procedente de un donante seropositivo frente a *Toxoplasma gondii*. Generalmente, la infección se presenta en forma diseminada con neumonitis, y menos frecuentemente encefalitis, coriorretinitis, hepatitis y miocarditis, acompañándose de una elevada mortalidad. La profilaxis con cotrimoxazol de la infección por *P. jiroveci* es también eficaz en la prevención de la toxoplasmosis, lo que podría explicar la rareza de esta infección en la mayor parte de los trasplantes de órgano sólido. La detección se realiza mediante citología del LBA con confirmación mediante IFD o PCR. Se pueden detectar también en cultivos celulares de fibroblastos. El tratamiento se realiza con pirimetamina en combinación con sulfadiazina o clindamicina.

Leishmania

La leishmaniasis es también una infección a tener en cuenta en el paciente trasplantado en nuestra área geográfica⁵¹. Su incidencia es baja pudiéndose presentar en cualquier momento tras el trasplante. Las manifestaciones clínicas de la infección por leishmania en el TH no difieren de las que se encuentran en pacientes sin inmunodeficiencia. La mortalidad alcanza el 30% de los casos (muchas veces relacionada con un diagnóstico tardío) y aproximadamente una cuarta parte de los pacientes presentan recidiva tras un tratamiento correcto. Las sales de antimonio y la anfotericina B liposomal son el tratamiento de elección de esta infección parasitaria.

Plasmodium

La malaria se está convirtiendo en una parasitosis a tener en cuenta en el paciente trasplantado. Por un lado,

cada vez más pacientes viajan a zonas endémicas por lo que no es imposible atender receptores potencialmente infectados por alguna especie de *Plasmodium*, y por otro la inmigración trae a nuestra área geográfica pacientes de zonas endémicas que pueden convertirse en receptores o donantes de un órgano. De hecho, existen varios casos bien documentados de transmisión de malaria a través del trasplante de órganos⁵². En el caso del TH, los casos publicados por el momento parecen señalar que se trata de una enfermedad grave con una elevada mortalidad, y que la mejor forma de tratarla sería la prevención de la misma, mediante el diagnóstico precoz de la infección en donantes y receptores provenientes de zonas endémicas.

En resumen, la infección continúa siendo una causa importante de morbilidad en el receptor de un TH. Un programa racional de prevención y tratamiento de las complicaciones infecciosas constituye un elemento tan importante como el uso juicioso del tratamiento inmunosupresor en el éxito de un programa de trasplante.

Bibliografía

1. Blair JE, Kusne S. Bacterial, mycobacterial, and protozoal infections after liver transplantation – part I. Liver Transpl. 2005;11:1452-9.
2. George DL, Arnow PM, Fox AS, Baker AL, Thistlethwaite JR, Emond JC, et al. Bacterial infection as a complication of liver transplantation: epidemiology and risk factors. Rev Infect Dis. 1991;13:387-96.
3. Itoh K, Hashimoto T, Shimizu Y, Otake Y, Tanaka M, Nakamura Y, et al. Bacterial and fungal infections after living related donor liver transplantation. Transplant Proc. 1996;28:2404-5.
4. Singh N, Paterson DL, Gayowski T, Wagener MM, Marino IR. Predicting bacteremia and bacteremic mortality in liver transplant recipients. Liver Transpl. 2000;6:54-61.
5. Hollenbeak CS, Alfrey EJ, Souba WW. The effect of surgical site infections on outcomes and resource utilization after liver transplantation. Surgery. 2001;130:388-95.
6. Tachopoulos OA, Vogt DP, Henderson JM, Baker M, Keys TF. Hepatic abscess after liver transplantation: 1990-2000. Transplantation. 2003;75:79-83.
7. Durán FG, Piqueras B, Romero M, Carneros JA, De Diego A, Salcedo M, et al. Pulmonary complications following orthotopic liver transplant. Transpl Int. 1998;11 Suppl 1:255-9.
8. Singh N, Paterson DL, Chang FY, Gayowski T, Squier C, Wagener MM, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the other emerging resistant gram-positive coccus among liver transplant recipients. Clin Infect Dis. 2000;30:322-7.
9. Paterson DL, Rihs JD, Squier C, Gayowski T, Sagnimeni A, Singh N. Lack of efficacy of mupirocin in the prevention of infections with *Staphylococcus aureus* in liver transplant recipients and candidates. Transplantation. 2003;75:194-8.
10. McNeil SA, Malani PN, Chenoweth CE, Pontana RJ, Magee JC, Punch JD, et al. Vancomycin-resistant enterococcal colonization and infection in liver transplant candidates and recipients: a prospective surveillance study. Clin Infect Dis. 2006;42:195-203.
11. Benito N, Sued O, Moreno A, Horcajada JP, González J, Navasa M, et al. Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection in liver transplant recipients in an endemic area. Transplantation. 2002;74:1381-6.
12. Kusne S, Blair JE. Viral and fungal infections after liver transplantation – part II. Liver Transpl. 2006;12:2-11.
13. Dockrell DH, Prada J, Jones MF, Patel R, Badley AD, Harmsen WS, et al. Seroconversion to human herpesvirus 6 following liver transplantation is a marker of cytomegalovirus disease. J Infect Dis. 1997;176:1135-40.
14. Teixeira R, Pastacaldi S, Davies S, Dhillon AP, Emery VC, Rolles K, et al. The influence of cytomegalovirus viraemia on the outcome of recurrent hepatitis C after liver transplantation. Transplantation. 2000;70:1454-8.
15. Gaeta A, Nazzari C, Angeletti S, Lazzarini M, Mazzei E, Mancini C. Monitoring for cytomegalovirus infection in organ transplant recipients: analysis of pp65 antigen, DNA and late mRNA in peripheral blood leukocytes. J Med Virol. 1997;53:189-95.
16. Moreno MA. Viral infections in solid organ transplant recipients. Enferm Infecc Microbiol Clin. 1997;15 Suppl 2:22-33.
17. Keating MR. Antiviral agents. Mayo Clin Proc. 1992;67:160-78.
18. Limaye AP. Ganciclovir-resistant cytomegalovirus in organ transplant recipients. Clin Infect Dis. 2002;35:866-72.
19. Morales JM, Muñoz MA, Fernández Zatarain G, García Cantón C, García Rubiales MA, Andrés A, et al. Reversible acute renal failure caused by the combined use of foscarnet and cyclosporin in organ transplanted patients. Nephrol Dial Transplant. 1995;10:882-3.

20. De Otero J, Gavalda J, Murio E, Vargas V, Calico I, Llopart L, et al. Cytomegalovirus disease as a risk factor for graft loss and death after orthotopic liver transplantation. *Clin Infect Dis*. 1998;26:865-70.
21. Rubin RH. Preemptive therapy in immunocompromised hosts. *N Engl J Med*. 1991;324:1057-9.
22. Gane E, Saliba F, Valdecasas GJ, O'Grady J, Pescovitz MD, Lyman S, et al. Randomized trial of efficacy and safety of oral ganciclovir in the prevention of cytomegalovirus disease in liver-transplant recipients. The Oral Ganciclovir International Transplantation Study Group [corrected]. *Lancet*. 1997;350:1729-33.
23. Paya C, Humar A, Domínguez E, Washburn K, Blumberg E, Alexander B, et al. Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2004;4:611-20.
24. Díaz-Pedroche C, Lumbreras C, Del Valle P, San Juan R, Hernando S, Folgueira D, et al. Efficacy and safety of valganciclovir as preemptive therapy for the prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Transplant Proc*. 2005;37:3766-7.
25. Park JM, Lake KD, Arenas JD, Fontana RJ. Efficacy and safety of low-dose valganciclovir in the prevention of cytomegalovirus disease in adult liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2006;12:112-6.
26. Singh N, Wannstedt C, Keyes L, Gayowski T, Wagener MM, Cacciarelli TV. Efficacy of valganciclovir administered as preemptive therapy for cytomegalovirus disease in liver transplant recipients: impact on viral load and late-onset cytomegalovirus disease. *Transplantation*. 2005;79:85-90.
27. Snyderman DR. Historical overview of the use of cytomegalovirus hyperimmune globulin in organ transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2001;3 Suppl 2:6-13.
28. Snyderman DR, Falagas ME, Avery R, Perlino C, Ruthazer R, Freeman R, et al. Use of combination cytomegalovirus immune globulin plus ganciclovir for prophylaxis in CMV-seronegative liver transplant recipients of a CMV-seropositive donor organ: a multicenter, open-label study. *Transplant Proc*. 2001;33:2571-5.
29. Pinna AD, Rakela J, Demetris AJ, Fung JJ. Five cases of fulminant hepatitis due to herpes simplex virus in adults. *Dig Dis Sci*. 2002;47:750-4.
30. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med*. 1998;338:1741-51.
31. Cirelli R, Herne K, McCrary M, Lee P, Tying SK. Famciclovir: review of clinical efficacy and safety. *Antiviral Res*. 1996;29:141-51.
32. Tying SK, Baker D, Snowden W. Valacyclovir for herpes simplex virus infection: long-term safety and sustained efficacy after 20 years' experience with acyclovir. *J Infect Dis*. 2002;186 Suppl 1:40-6.
33. Jain A, Nalesnik M, Reyes J, Pokharna R, Mazariogis G, Green M, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders in liver transplantation: a 20-year experience. *Ann Surg*. 2002;236:429-36; discussion 36-7.
34. Dotti G, Fiocchi R, Motta T, Mammana C, Gotti E, Riva S, et al. Lymphomas occurring late after solid-organ transplantation: influence of treatment on the clinical outcome. *Transplantation*. 2002;74:1095-102.
35. Starzl TE, Nalesnik MA, Porter KA, Ho M, Iwatsuki S, Griffith BP, et al. Reversibility of lymphomas and lymphoproliferative lesions developing under cyclosporin-steroid therapy. *Lancet*. 1984;1:583-7.
36. Verschuuren EA, Stevens SJ, Van Imhoff GW, Middeldorp JM, De Boer C, Koeter G, et al. Treatment of posttransplant lymphoproliferative disease with rituximab: the remission, the relapse, and the complication. *Transplantation*. 2002;73:100-4.
37. Razonable RR, Paya CV. The impact of human herpesvirus-6 and -7 infection on the outcome of liver transplantation. *Liver Transpl*. 2002;8:651-8.
38. Humar A, Kumar D, Raboud J, Caliendo AM, Moussa G, Levy G, et al. Interactions between cytomegalovirus, human herpesvirus-6, and the recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *Am J Transplant*. 2002;2:461-6.
39. Kadry Z, Bronshter O, Fung JJ. Kaposi's sarcoma in liver transplant recipients on FK506. *Transplantation*. 1998;65:1140.
40. Roland ME, Stock PG. Liver transplantation in HIV-infected recipients. *Semin Liver Dis*. 2006;26:273-84.
41. Fortún J, Martín-Dávila P, Álvarez ME, Sánchez-Sousa A, Quereda C, Navas E, et al. *Aspergillus* antigenemia sandwich-enzyme immunoassay test as a serodiagnostic method for invasive aspergillosis in liver transplant recipients. *Transplantation*. 2001;71:145-9.
42. Fortún J, Martín-Dávila P, Moreno S, De Vicente E, Nuño J, Candelas A, et al. Risk factors for invasive aspergillosis in liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2002;8:1065-70.
43. Walsh TJ, Hiemenz JW, Seibel NL, Perfect JR, Horwith G, Lee L, et al. Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: analysis of safety and efficacy in 556 cases. *Clin Infect Dis*. 1998;26:1383-96.
44. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med*. 2002;347:408-15.
45. Pacetti SA, Gelone SP. Caspofungin acetate for treatment of invasive fungal infections. *Ann Pharmacother*. 2003;37:90-8.
46. Winston DJ, Busuttil RW. Randomized controlled trial of oral itraconazole solution versus intravenous/oral fluconazole for prevention of fungal infections in liver transplant recipients. *Transplantation*. 2002;74:688-95.
47. Fortún J, Martín-Dávila P, Moreno S, Bárcena R, De Vicente E, Honrubia A, et al. Prevention of invasive fungal infections in liver transplant recipients: the role of prophylaxis with lipid formulations of amphotericin B in high-risk patients. *J Antimicrob Chemother*. 2003;52:813-9.
48. Shah T, Lai WK, Gow P, Leeming J, Mutimer D. Low-dose amphotericin for prevention of serious fungal infection following liver transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2005;7:126-32.
49. Aguado JM, Herrero JA, Gavalda 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.
50. Singh N, Paterson DL. *Mycobacterium tuberculosis* infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clin Infect Dis*. 1998;27:1266-77.
51. Hernández-Pérez J, Yebra-Bango M, Jiménez-Martínez E, Sanz-Moreno C, Cuervas-Mons V, Alonso Pulpon L, et al. Visceral leishmaniasis (kala-azar) in solid organ transplantation: report of five cases and review. *Clin Infect Dis*. 1999;29:918-21.
52. Chiche L, Lesage A, Duhamel C, Salame E, Malet M, Samba D, et al. Post-transplant malaria: first case of transmission of *Plasmodium falciparum* from a white multiorgan donor to four recipients. *Transplantation*. 2003;75:166-8.
53. Wajszczuk CP, Dummer JS, Ho M, Van Thiel DH, Starzl TE, Iwatsuki S, et al. Fungal infections in liver transplant recipients. *Transplantation*. 1985;40:347-53.
54. Kusne S, Dummer JS, Singh N, Iwatsuki S, Makowka L, Esquivel C, et al. Infections after liver transplantation: an analysis of 101 consecutive cases. *Medicine (Baltimore)*. 1988;67:132-43.
55. Wade JJ, Rolando N, Hayllar K, Philipott-Howard J, Casewell MW, Williams R. Bacterial and fungal infections after liver transplantation. An analysis of 284 patients. *Hepatology*. 1995;21:1328-36.
56. Briegleb J, Forst H, Spill B, Haas A, Grabein B, Haller M, et al. Risk factors for systemic fungal infections in liver transplant recipients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1995;14:375-82.
57. Patel R, Portela D, Badley AD, Harmsen WS, Larson-Keller JJ, Ilstrup DM, et al. Risk factors of invasive *Candida* and non-*Candida* fungal infections after liver transplantation. *Transplantation*. 1996;62:926-34.
58. Miguélez M, Lumbreras C, Herrero JA, Aguado JM, Del Palacio A, Colina F, et al. Infección fúngica profunda en receptores de un trasplante de hígado: análisis de 21 casos. *Med Clin (Barc)*. 1998;110:406-10.
59. Singh N, Wagener MM, Marino IR, Gayowski T. Trends in invasive fungal infections in liver transplant recipients: correlation with evolution in transplantation practices. *Transplantation*. 2002;73:63-7.
60. Singh N, Miele L, Yu VL, Gayowski T. Invasive aspergillosis in liver transplant recipients: association with candidemia and consumption coagulopathy and failure with low-dose amphotericin B. *Clin Infect Dis*. 1993;17:906-8.
61. Tollemar J, Hockerstedt K, Ericzon BG, Jalanko H, Ringden O. Liposomal amphotericin B prevents invasive fungal infections in liver transplant recipients. *Transplantation*. 1995;59:45-50.
62. Lumbreras C, Cuervas-Mons V, Jara P, Del Palacio A, Turrión VS, Barrios C, et al. Randomized trial of fluconazole versus nystatin for the prophylaxis of *Candida* infection following liver transplantation. *J Infect Dis*. 1996;174:583-8.
63. Winston DJ, Pakrasi A, busuttil RW. Prophylactic fluconazole in liver transplant recipients. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1999;131:729-37.
64. Winston DJ, Busuttil RW. Randomized controlled trial of oral itraconazole solution versus intravenous/oral fluconazole for prevention of fungal infections in liver transplant recipients. *Transplantation*. 2002;74:688-95.
65. Fortún J, López-San Román A, Velasco JJ, Sánchez-Sousa A, De Vicente E, Nuño J, et al. Selection of *Candida glabrata* strains with reduced susceptibility to azoles in four liver transplant patients with invasive candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1997;16:314-8.

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, esta 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. Las infecciones características del período intermedio (2.º a 6.º mes) postrasplante son:**
 - a) Virus herpes simple.
 - b) *Pseudomonas aeruginosa*.
 - c) *Aspergillus*.
 - d) *Legionella*.
 - e) *S. aureus*.
- 2. Son factores de riesgo para la infección bacteriana en el paciente con un trasplante hepático:**
 - a) El rechazo agudo.
 - b) El fallo hepático agudo.
 - c) La hospitalización prolongada.
 - d) Niveles altos de bilirrubina.
 - e) Todas.
- 3. En el paciente trasplantado:**
 - a) Las bacteriemias son infecciones poco frecuentes que se producen más frecuentemente por *P. aeruginosa*.
 - b) La estancia prolongada en la UCI no aumenta el riesgo de infecciones bacterianas.
 - c) No debe realizarse profilaxis antibiótica en el postoperatorio inmediato del trasplante hepático.
 - d) La trombosis de la arteria hepática se asocia con colangitis, abscesos hepáticos y pérdida del injerto.
 - e) La descontaminación intestinal selectiva ha demostrado en todos los estudios una disminución de la mortalidad.
- 4. La tuberculosis en el paciente trasplantado hepático:**
 - a) Su frecuencia es similar a la de la población general.
 - b) Aparece sobre todo tras el primer año de trasplante.
 - c) Presenta una mayor mortalidad que en la población general debido a la interacción entre los fármacos inmunosupresores y los tuberculostáticos.
 - d) La afectación extrapulmonar más frecuente es la del sistema nervioso central.
 - e) La tuberculosis cavitada es una forma muy frecuente de presentación de afectación pulmonar.
- 5. En la infección por CMV en el paciente trasplantado**
 - a) No se relaciona con la utilización de sueros antilinfocíticos como el OKT3.
 - b) Aparece sobre todo después del 6.º mes postrasplante.
 - c) La afectación del hígado es muy poco frecuente en la enfermedad diseminada por CMV.
 - d) El diagnóstico actual se realiza mediante la determinación de Ag pp65 o técnicas de PCR.
 - e) La antigenemia pp65 es muy sensible pero muy lenta.
- 6. En el tratamiento de la enfermedad por CMV en el paciente trasplantado:**
 - a) El tratamiento de elección es el aciclovir intravenoso.
 - b) El foscarnet se reserva únicamente para pacientes con toxicidad por ganciclovir o en los que existe una resistencia del virus al mismo.
 - c) Cuando se produce una recidiva precoz de la enfermedad por CMV tras tratamiento con ganciclovir no se puede realizar otro ciclo con este mismo antiviral.
 - d) El ganciclovir tiene efectos adversos importantes que limitan su uso.
 - e) El valganciclovir oral presenta una baja biodisponibilidad comparado con el ganciclovir intravenoso.
- 7. La profilaxis de la enfermedad por CMV en los pacientes con trasplante hepático:**
 - a) No se ha demostrado ser necesaria en la primoinfección (receptores seronegativos con donante seropositivo).
 - b) El efecto adverso más frecuente del ganciclovir es la diarrea y obliga en muchas ocasiones a suspender temporalmente el tratamiento.
 - c) La terapia anticipada consiste en administrar profilaxis a todos los pacientes trasplantados.
 - d) El valganciclovir no es un fármaco útil en la profilaxis de la enfermedad por CMV.
 - e) El ganciclovir reduce de manera significativa la incidencia de enfermedad por CMV.
- 8. En el paciente trasplantado hepático:**
 - a) El uso rutinario de profilaxis con aciclovir ha disminuido la incidencia de infección por VHS.
 - b) La primoinfección por VVZ en el paciente trasplantado es un cuadro poco grave y que no precisa tratamiento.
 - c) El tratamiento de la enfermedad linfoproliferativa postrasplante (ELPT) requiere aumentar el tratamiento inmunosupresor con anticalcineurínicos y aciclovir.
 - d) El HHV-6 no es sensible a ningún tratamiento antiviral.
 - e) El paciente VIH trasplantado presenta muchas más complicaciones infecciosas que los pacientes con VIH.
- 9. Las infecciones fúngicas en el paciente trasplantado hepático:**
 - a) Las infecciones por virus inmunomoduladores (CMV, HHV-6, VHC) aumentan el riesgo de infección por *Candida*.
 - b) La mortalidad de la infección por *Candida* en la actualidad es muy baja.
 - c) La causa más frecuente de absceso cerebral en el paciente con trasplante hepático es el *criptococo*.
 - d) El galactomanano es útil en el diagnóstico precoz de la aspergilosis invasora.
 - e) A pesar de la profilaxis con cotrimoxazol en el trasplante hepático la infección por *P. jiroveci* es muy frecuente.
- 10. En la infección fúngica profunda:**
 - a) El tratamiento con anfotericina B sigue siendo la única alternativa para las infecciones por *Aspergillus*.
 - b) El tratamiento con fluconazol no presenta interacciones con los fármacos inmunosupresores anticalcineurínicos.
 - c) La profilaxis con fluconazol no se ha asociado a una disminución de la infección por *Candida*.
 - d) La profilaxis con anfotericina B ha demostrado una disminución de la infección fúngica por *Aspergillus*.
 - e) Está justificado administrar a todos los pacientes trasplantados profilaxis antifúngica.