

Infecciones en el paciente con trasplante de órganos sólidos

Alberto Fica C.

Sección de Infectología, HCUCh.

SUMMARY *Infections in patients with solid organ transplants are associated to disease, death, hospitalization, increased costs and allograft rejection. Several agents are involved and they are distributed sequentially in 3 stages. In the first period, nosocomial and postoperative infectious complications are the hallmark and this stage last in average one month. After that, an opportunistic stage is classically observed that usually extends to the six month and is explained by an intensive immune suppression. Finally, during the last stage opportunistic infections are progressively replaced by community-acquired morbidities. Microorganisms involved in infectious complications include virus, bacteria, fungi and parasites and there is a vast range of clinical syndromes associated to these agents. This profile implicates a high index of clinical suspicion, comprehensive laboratory resources and a wide drug armamentarium. Several preventive measures are needed in these patients, and include education about food and beverages, animal handling, traveling precautions, vaccines in selected cases, and chemoprophylaxis.*

CONCEPTOS BÁSICOS

El trasplante de un órgano sólido (TOS) ha permitido la sobrevivencia de muchos pacientes con disfunción de un órgano afectado por una enfermedad grave y/o terminal. Sin embargo, el rechazo a lo extraño obliga al uso de terapias inmunosupresoras que posibilitan la sobrevivencia del injerto, pero al mismo tiempo facilitan la aparición de infecciones, ya sea por agentes comunes que evolucionan en forma grave o prolongada, o por microorganismos de presentación infrecuente en la comunidad.

Las complicaciones infecciosas en los pacientes trasplantados generan morbilidad, tienen una letalidad atribuible, aumentan los costos, generan o prolongan hospitalizaciones y se asocian en algunos

casos a la pérdida del injerto o favorecen nuevas infecciones. El factor más importante que determina la aparición de estas infecciones es la intensidad de la inmunosupresión y por lo tanto, la frecuencia y gravedad de este tipo de complicaciones cursará en forma paralela al grado de inmunosupresión.

El origen de los microorganismos que afectan a estos pacientes puede ser endógeno, es decir por reactivación de una infección persistente o colonización reciente, o de una fuente exógena ligada al momento del trasplante o posterior a ella (Tabla 1).

TIPOS DE AGENTES INVOLUCRADOS

Los microorganismos que participan en las infecciones de pacientes con TOS se presentan en gene-

ral en una forma estereotipada con el predominio característico de unos pocos agentes (Tabla 2).

DISTRIBUCIÓN TEMPORAL DE LAS INFECCIONES EN PACIENTES CON TOS

Un concepto fundamental en este tipo de pacientes es que las infecciones se presentan en 3 períodos secuenciales después del trasplante, con un grado de

superposición importante y en forma paralela a la intensidad de la inmunosupresión post trasplante (Tabla 3).

Durante el primer mes se presentan característicamente infecciones nosocomiales de diverso tipo y cuya aparición dependerá de la estadía hospitalaria, de la gravedad del paciente, del grado de invasión instrumental que ha sufrido, de la presión antibiótica

Tabla 1. Fuentes de infección en pacientes con TOS

FUENTE EXÓGENA	FUENTE ENDÓGENA
<ul style="list-style-type: none"> • Agua o alimentos contaminados • Agentes transmitidos por aerosoles • Agentes transmitidos por gotas • Agentes transmitidos por artrópodos • Agentes transmitidos por transfusión sanguínea • Agentes en el órgano trasplantado 	<ul style="list-style-type: none"> • Reactivación de infección latente (virales o parasitarias). • Infecciones asociadas a agentes nosocomiales. • Infecciones asociadas a portación de agentes comunitarios.

Tabla 2. Microorganismos involucrados en infecciones de pacientes con TOS

TIPO DE AGENTE	EJEMPLOS
Viral	<ul style="list-style-type: none"> • Citomegalovirus (CMV) • Herpes simplex • Varicela-zoster • Epstein-Barr • Herpes virus 6, 7, 8 • Virus B y C de la hepatitis • Virus respiratorios (virus sincicial respiratorio, adenovirus, influenza, parainfluenza) • Polioma virus (BK) • Virus transmitidos por artrópodos (virus Nilo Occidental)
Bacterias	<ul style="list-style-type: none"> • Bacterias nosocomiales (grampositivos y gramnegativos) • <i>Listeria monocytogenes</i> • <i>Nocardia</i> sp. • <i>Mycobacterium tuberculosis</i> • <i>Legionella</i> sp.
Hongos	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Candida albicans</i> y otras especies • <i>Aspergillus</i> sp. • <i>Cryptococcus neoformans</i> • <i>Pneumocystis jiroveci</i> • Otros (histoplasmosis)
Parásitos	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Toxoplasma gondii</i> • <i>Trypanosoma cruzii</i> • Otros (leishmaniasis)

selectiva y de las medidas de control de infecciones intrahospitalarias ejercidas en ese centro (por ejemplo lavado de manos). Esta etapa puede prolongarse si el paciente se mantiene hospitalizado o reingresa por complicaciones médicas o quirúrgicas en forma frecuente. En esta etapa también pueden observarse infecciones por virus como herpesvirus simplex, herpesvirus 6 y por hongos filamentosos (*Aspergillus*).

La segunda etapa, caracterizada por una intensa inmunosupresión es la que se asocia típicamente con infecciones oportunistas por la aparición de CMV, *P. jiroveci* y *Aspergillus*. La aparición de estas complicaciones dependerá de numerosos factores, incluyendo la utilización de medidas profilácticas.

La primera y la segunda fase se mezclan en aquellos pacientes que sufren un trasplante estando ya inmunosuprimidos (por ejemplo por enfermedad autoinmune hepática o infección VIH).

En la tercera etapa se observa una declinación de los agentes oportunistas y la reaparición de infec-

ciones comunitarias, siempre y cuando sea posible disminuir la dosis de inmunosupresores.

INFECCIONES NOSOCOMIALES

Durante su estadía hospitalaria posquirúrgica, los pacientes con TOS pueden sufrir 4 tipos de infecciones: las asociadas al sitio quirúrgico, aquellas asociadas a procedimientos invasores como bacteriemias por catéter venoso central (CVC), neumonía asociada a ventilación mecánica o infección urinaria ligada al uso de catéter urinario. También pueden sufrir eventos de diarrea por *Clostridium difficile* e incluso infecciones por algunos agentes oportunistas (Tabla 3). Sin embargo, la frecuencia y tipo de estas complicaciones varía según el tipo de trasplante. Por ejemplo, los trasplantes de corazón, pulmón, hígado, intestino y páncreas se asocian a una mayor morbilidad y mortalidad peri operatoria debido a la intensidad de la injuria quirúrgica que incluye en algunos casos una cirugía limpia-contaminada

Tabla 3. Temporalidad de las infecciones post TOS

FASE	INFECCIONES CARACTERÍSTICAS
Primer mes Período nosocomial	<i>Infecciones por agentes nosocomiales:</i> Neumonía asociada a ventilación mecánica, bacteriemia asociada o no a catéter venoso central, infección urinaria con o sin catéter urinario, infección del sitio quirúrgico (superficiales o profundas), infección de piel y tejidos blandos. <i>Agentes:</i> <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina Enterococo resistente a vancomicina Bacilos gran negativos entéricos y no fermentadores multi o panresistentes <i>Clostridium difficile</i> <i>Candida</i> sp. <i>Agentes oportunistas</i> <i>Aspergillus</i> , herpesvirus simplex y 6
Segundo al sexto mes Intensa inmunosupresión	Infecciones oportunistas características <i>Aspergillus</i> , <i>Pneumocystis jiroveci</i> , CMV Otros agentes: <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Listeria</i> , <i>Nocardia</i> , mycobacterias, herpesvirus 6, <i>Toxoplasma gondii</i> , infecciones respiratorias virales.
Etapa posterior a los 6 meses Inmunosupresión moderada	Tuberculosis, bacterias comunitarias, Epstein-Barr, varicela-zoster, infecciones respiratorias virales.

(hígado, pulmón e intestino), estadía habitual en UCI (con mayor monitorización invasora y presión selectiva por antibióticos) y a la naturaleza a veces no electiva del trasplante. En contraste, los pacientes sometidos a trasplante renal tienen una menor morbilidad postoperatoria, en parte explicada por la menor complejidad quirúrgica (cuando no se asocia a nefrectomía o trasplante de páncreas) y por la rara estadía de estos pacientes en UCI.

Las complicaciones de la herida quirúrgica dependen también del tipo de inmunosupresores que recibe el paciente, del índice de masa corporal y de factores quirúrgicos. El uso de sirolimus y corticoides aumenta las complicaciones infecciosas y no infecciosas como linfocele abdominal (en el trasplante de riñón) y dehiscencia en la zona operatoria por su influencia en la cicatrización y en la inhibición de la proliferación de numerosas células que participan en la cicatrización¹. Índices de masa corporal > 30 Kg./m² han sido asociados a mayor morbilidad infecciosa y no infecciosa del sitio operatorio al igual que algunos factores quirúrgicos como la habilidad del cirujano, el tipo de incisión, el tiempo de isquemia del injerto, la isquemia tisular, la presencia de hematomas, cuerpos extraños o material necrótico residual y la hipotermia del paciente⁽¹⁾. Las colecciones o abscesos intra-abdominales pueden aparecer en pacientes con trasplante de hígado, páncreas o intestino en forma secundaria a filtraciones anastomóticas. La aparición de trombosis de la arteria hepática predispone a la aparición de colangitis y/o abscesos hepáticos. En contraste, los pacientes sometidos a trasplante cardíaco desarrollan infección esternal o mediastinitis.

El desarrollo de bacteriemia o fungemia es más frecuente en pacientes con trasplante hepático respecto a otro tipo de injerto y su origen está ligado a los CVC o a un foco abdominal. Los factores de riesgo descritos incluyen diabetes mellitus, hipoalbuminemia, drenaje percutáneo abdominal y una

infección precedente por CMV^(2,3). Las bacteriemias y fungemias asociadas a CVC se observan en todo tipo de pacientes trasplantados y su etiología involucra generalmente cocáceas grampositivas o al género *Candida*.

La neumonía como complicación infecciosa se presenta habitualmente asociada a ventilación mecánica prolongada y los agentes involucrados dependerán de la epidemiología local, incluyendo progresivamente bacilos gram negativos panresistentes. En períodos más tardíos, la neumonía es de aparición comunitaria y explicada por agentes comunitarios u oportunistas.

Las infecciones urinarias están asociadas al uso de cateterismo urinario o al trasplante renal, siendo la infección más frecuente en este último tipo de injerto. Las infecciones urinarias no sólo incluyen pielonefritis del riñón propio o del injerto, sino que también cistitis, prostatitis y orquiepidemitis. La pielonefritis del riñón injertado es explicada por la existencia de un uréter más corto y más angulado que el nativo, la alta incidencia de reflujo, el sufrimiento isquémico y el rechazo en el riñón trasplantado⁽³⁾.

Los pacientes sometidos a trasplante intestinal tienen un mayor riesgo de peritonitis bacteriana espontánea por el desarrollo de ascitis quilosa en el postoperatorio, secundario a la extravasación de líquido linfático desde los vasos del injerto⁽⁴⁾.

INFECCIONES POR AGENTES ESPECÍFICOS

1. Infecciones por micobacterias

Para países en vías de desarrollo, *M. tuberculosis* sigue representando la micobacteria más importante entre este grupo de agentes. En contraste, las micobacterias atípicas son relevantes en países desarrollados por la declinación en la exposición a tuberculosis (TBC) en la comunidad.

Tabla 4. Problemas del tratamiento antituberculoso en pacientes con TOS

Rifampicina actúa como inductor citocromal. Facilita efecto subterapéutico de drogas inmunosupresoras. Riesgo rechazo y mayor gasto por monitorización de niveles y altas dosis de inmunosupresores. Riesgo hepatotoxicidad por isoniazida y discontinuación de su uso. Ajustes del tratamiento en caso falla renal (etambutol). Inexistencia de pautas de tratamiento.	
TRATAMIENTO	
<i>Esquemas con rifampicina</i>	<i>Esquemas sin rifampicina</i>
Esquema 4 drogas tradicional por 2 meses y luego 10 meses con isoniazida y rifampicina.	Isoniazida, pirazinamida, etambutol y ciprofloxacino por 3 meses y luego isoniazida, etambutol y ciprofloxacino por 15 meses.

La TBC en los pacientes con TOS tiene varias diferencias con la TBC observada en la comunidad. En primer lugar, el riesgo de TBC es mayor en los pacientes trasplantados que en la población general, llegando en países pobres o menos desarrollados a un 3-15% del grupo. En segundo lugar, las formas extrapulmonares y atípicas son frecuentes, incluyendo cuadros diseminados y presentaciones como fiebre de origen desconocido, TBC miliar y TBC en sitios inusuales. En tercer lugar, estos casos se asocian a una letalidad elevada debido a la inmunosupresión, formas graves y retraso en el diagnóstico. Desde el punto de vista cronológico, dos tercios de los casos se presentan en el primer año post trasplante, aunque en el caso renal muchos eventos se presentan en épocas posteriores.

Son factores de riesgo para el desarrollo de TBC, la exposición pretrasplante, incluso en épocas remotas, o luego del trasplante, la existencia de lesiones apicales residuales en un paciente no tratado y una prueba de tuberculina positiva sin recepción de profilaxis^(5,6). Sin embargo, no todos los pacientes que desarrollan TBC tienen estos antecedentes.

El diagnóstico descansa principalmente en la alta sospecha y en la búsqueda sistemática y activa, incluyendo cultivos y la tinción de Ziehl Neelsen, prefiriendo los medios líquidos sobre los sólidos por la mejor sensibilidad y rapidez diagnóstica. Además, el rendimiento del LBA es superior a la simple soli-

cidad de una muestra de esputo. También pueden ser considerados otros métodos diagnósticos como la RCP para *M. tuberculosis*, pruebas de liberación de interferon gama y estudios histológicos⁷.

El tratamiento de la TBC en pacientes con TOS ofrece varias limitaciones por las interacciones con el tratamiento inmunosupresor (Tabla 4). El problema principal es que la rifampicina, un compuesto antituberculoso central en el tratamiento, actúa como inductor del sistema citocromal acelerando el metabolismo de ciclosporina, tacrolimus, sirolimus y los corticoides, facilitando concentraciones subterapéuticas y aumentando el riesgo de rechazo del injerto. La opción es subir la dosis de estas drogas y incrementar la monitorización de sus niveles lo que aumenta el costo del manejo. Otros problemas están representados por el riesgo de hepatotoxicidad por isoniazida y una eventual interrupción de su uso, la necesidad de ajustes de algunas drogas en caso de falla renal (etambutol) y la inexistencia de pautas de tratamiento^(8,9).

El tratamiento de la TBC en pacientes con TOS se ha efectuado por períodos más prolongados a los de la población inmunocompetente (habitualmente por 12 a 18 meses). Los problemas observados con rifampicina han llevado a algunos centros a aplicar esquemas sin este tradicional compuesto con resultados similares a los esquemas convencionales^(10,11) (Tabla 4). La profilaxis con isoniazida

puede ser efectuada incluso en el período pre trasplante con bajo riesgo de hepatotoxicidad⁽¹²⁾.

La profilaxis de TBC se utiliza en algunos grupos de riesgo y cuyas indicaciones más consensuadas son cualquiera de las siguientes: a) antecedentes de exposición remota o reciente a paciente bacilífero pulmonar; b) lesiones residuales apicales en la radiografía de tórax en un candidato no tratado de TBC y c) PPD positivo (> 5 mm).

2. Otras infecciones bacterianas

Las infecciones por integrantes del complejo *Nocardia asteroides*, aunque infrecuentes deben ser considerados, por su clásica asociación de cuadros pulmonares (nódulos, infiltrados o cavidades) con abscesos del SNC. El diagnóstico se establece por el cultivo de esta bacteria gram positiva ramificada que se identifica mejor con una tinción ácido-alcohol resistente modificada. Las alternativas de tratamiento incluyen cotrimoxazol a dosis altas, o imipenem con o sin amikacina. El tratamiento de este agente requiere períodos prolongados (meses) por el riesgo de recaídas y ante el hallazgo de una infección pulmonar se debe efectuar un estudio de imágenes del SNC para descartar diseminación.¹³ *Legionella pneumophila* afecta ocasionalmente pa-

cientes inmunosuprimidos con una neumonía grave, cuya forma más práctica de diagnóstico es a través de la detección del antígeno urinario para este agente. Este test, sin embargo, no detecta todos los serotipos presentes. El tratamiento debe incluir macrólidos o quinolonas en asociación o no con rifampicina.

INFECCIONES POR HONGOS

Las infecciones por especies del género *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus neoformans* y *Pneumocystis jiroveci* conforman la tétrada de agentes fúngicos que afectan a los pacientes con TOS (Tabla 5). Las especies del género *Candida* se presentan especialmente en el período nosocomial, con cuadros de candidiasis orofaríngea, esofagitis, candidemia, candidiasis sistémica o infección urinaria. El diagnóstico se establece por cultivos en líquidos estériles, hallazgo en el fondo de ojo o en una endoscopia digestiva alta y en ocasiones en forma presunta por la coexistencia de factores de riesgo con varios sitios de colonización. El tratamiento de las condiciones invasoras puede ser efectuado con triazoles (fluconazol o voriconazol), equinocandinas o anfotericina B. La selección del compuesto dependerá del tipo de inmunosupresores y otras drogas en uso y la presencia de falla renal o hepática^(14,15).

Tabla 5. Agentes fúngicos en pacientes con TOS

AGENTE	PRESENTACIÓN, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO
<i>Candida</i>	Período nosocomial, candidiasis superficial o profunda. Diagnóstico por cultivo de fluidos estériles, fondo de ojo, endoscopia o en forma presunta por factores de riesgo y múltiples sitios de colonización. Tratamiento con triazoles, caspofungina o anfotericina B.
<i>Aspergillus</i>	Aspergilosis pulmonar invasora, sinusitis o absceso cerebral. Diagnóstico por imágenes, biopsia y cultivo de tejidos, detección de galactomanano (antígeno de <i>Aspergillus</i>). En ocasiones diagnóstico presuntivo. Tratamiento de elección voriconazol.
<i>C. neoformans</i>	Meningitis y otras infecciones. Diagnóstico por cultivo de hongos, detección de antígeno por aglutinación o test de tinta china. Tratamiento con anfotericina B o triazoles.
<i>P. jiroveci</i>	Neumonitis intersticial. Diagnóstico por tinción histoquímica de muestra de expectoración o LBA, inmunofluorescencia o RCP. Tratamiento con cotrimoxazol.
Mucorales	Infección pulmonar, diagnóstico por biopsia y cultivo. Tratamiento con anfotericina B y/o posaconazol.

El género *Aspergillus* se asocia a infecciones pulmonares graves, que aunque infrecuentes (<3%) son de difícil tratamiento y elevada letalidad. Otras formas de presentación incluyen sinusitis, traqueobronquitis, infección del SNC o compromiso de otros órganos. Su reconocimiento depende de la conjugación de elementos clínicos, radiológicos y de laboratorio y aunque el pronóstico de esta condición depende de su reconocimiento precoz, el diagnóstico es difícil.

En pacientes con neutropenia febril, la tomografía computada de tórax ha demostrado ser superior a la radiografía convencional cuando esta última aparece normal para reconocer el compromiso pulmonar por este agente, pero la presencia del signo del halo y luego la creciente, aunque sensibles no han sido evaluadas en forma extensiva en pacientes con TOS y adolecen de problemas de especificidad. El cultivo de tejidos o por punción de órganos es la forma ideal de diagnóstico. De la misma manera, la identificación histopatológica de hongos filamentosos con hifas septadas no pigmentadas con una angulación de 45 grados, es una fuerte presunción de una aspergilosis invasora, pero que adolece de una especificidad imperfecta ya que otros hongos como *Fusarium*, *Pseudallescheria boydii* y otros hongos filamentosos se presentan en forma similar. La aplicación de una tinción de blanco calcoflúor también es útil para un diagnóstico presuntivo en una muestra de tejido, permitiendo reconocer hongos filamentosos con un microscopio de fluorescencia. En los últimos años se ha aplicado progresivamente la detección de galactamanano en suero, un antígeno circulante específico de *Aspergillus*. A pesar de que su mayor aplicación ha sido en pacientes con neutropenia febril, también se ha utilizado en pacientes con TOS y puede ser utilizado en forma secuencial para detectar precozmente esta condición, aunque con baja sensibilidad (55%)⁽¹⁶⁾. El test de galactomanano puede dar falsos positivos en terapias concurrentes por piperacilina-tazobactam, ampicilina-

sulbactam, amoxicilina-clavulánico o infecciones por otros hongos como *Paecilomyces* o *Fusarium*.

Se debe recordar que la detección de este hongo por cultivo en muestras naturalmente contaminadas como expectoración o lavado broncoalveolar (LBA), tienen un valor predictivo variable para identificar casos con aspergilosis tisular, ya que pueden representar colonización y no enfermedad. Un cultivo para este hongo en pacientes con trasplante pulmonar o cardíaco amerita una seria consideración para profilaxis o terapia⁽¹⁷⁾. El tratamiento de elección de la aspergilosis invasora es el voriconazol y cuando se escoge esta alternativa, la dosis de ciclosporina debe ser disminuida a la mitad y la de tacrolimus en dos tercios por su efecto inhibitorio sobre el sistema citocromal⁽¹⁸⁾. Caspofungina y anfotericina B son alternativas de tratamiento.

Las infecciones por *C. neoformans* son infrecuentes en estos pacientes y su forma más frecuente de presentación corresponde a una meningitis a líquido claro. Ocasionalmente se observan también infecciones pulmonares⁽¹⁹⁾. El diagnóstico puede ser efectuado en forma rápida por test de tinta china, detección de antígeno de *Cryptococcus* o cultivo de hongos. El tratamiento puede ser efectuado con triazoles (fluconazol o voriconazol) o anfotericina B. Caspofungina no tiene actividad sobre este hongo y no penetra al SNC.

Las infecciones por *P. jiroveci* se presentan tradicionalmente como neumonitis intersticial, con elevación de LDH plasmática y falla respiratoria progresiva. Se confirma por tinción histoquímica de una muestra respiratoria baja, inmunofluorescencia o reacción en cadena de la polimerasa (RCP). Su frecuencia ha disminuido notoriamente con la profilaxis con cotrimoxazol.

Ocasionalmente se han reportado infecciones por otros agentes como mucorales (mucormicosis),

que pueden presentarse como una lesión pulmonar que se diagnostica por biopsia y cultivo. El tratamiento puede ser efectuado con anfotericina B o posaconazol.

Por razones geográficas, no existe exposición en Chile a los llamados hongos endémicos de ciertas zonas tropicales o subtropicales como histoplasmosis o coiccidiodomicosis.

INFECCIONES POR AGENTES VIRALES

Diversos son los agentes virales que pueden provocar enfermedad en los pacientes con TOS, abarcando cuadros sistémicos, respiratorios, del SNC, digestivos o urinarios. Estos microorganismos pueden actuar por reactivación de una infección latente (por ejemplo en los herpesvirus) o por infección primaria ante una exposición comunitaria o asociada al injerto. En la Tabla 6 se presentan algunas de estas etiologías, ordenadas por su forma de presentación, algunas de ellas se expresan de varias maneras.

Debe recordarse que algunas infecciones virales se asocian a rechazo y pérdida del injerto (ejemplo CMV y BK), infecciones oportunistas subsecuentes (CMV) o neoplasias (VEB).

AGENTES VIRALES PREDOMINANTEMENTE RESPIRATORIOS

Este grupo está integrado por los clásicos agentes comunitarios como influenza, virus sincicial respiratorio, y por otros recientemente descritos como metapneumovirus. Se incluye en esta sección, aquellos virus que se expresan principalmente en las vías respiratorias.

VSR. Este agente se asocia a infecciones respiratorias altas, bronquitis, neumonía o bronquiolitis obliterante, en algunos casos con evolución letal y rechazo del injerto como en el trasplante de pulmón⁽²⁰⁾. El diagnóstico puede ser efectuado por un panel viral (inmunofluorescencia o ELISA), cultivo viral o RCP de una muestra nasofaríngea o LBA. El tratamiento de los pacientes con neumonía ha sido intentado en forma anecdótica con ribavirina en nebulización (6 g. al día en una dosis a 20 mg/mL de 18 horas o 3 dosis de 60 mg/mL cada 8 horas de 2 horas cada una) con o sin inmunoglobulina humana ev (0,5 g/Kg cada 48 horas), que provee altos títulos de anticuerpos contra este virus. El uso de ribavirina ev se asocia a altas tasas de anemia hemolítica y fracaso terapéutico. Por otra parte, la ribavirina en nebulización debe ser efectuada en salas con presión negativa o en tien-

Tabla 6. Manifestaciones clínicas y agentes virales en pacientes con TOS

MANIFESTACIÓN CLÍNICA	AGENTES ASOCIADOS
Respiratorias: altas o bajas	Virus sincicial respiratorio (VSR), adenovirus (ADV), parainfluenza (PI), influenza, metapneumovirus.
Digestivas: diarrea, rectorragia	CMV, ADV
Hepáticas: hepatitis	ADV, herpesvirus 6, herpesvirus simplex, parovirus B19.
Urinarias y nefrológicas: insuficiencia renal, cistitis hemorrágica	BK, ADV
Hematológicas: leucopenia y/o trombocitopenia	CMV, Parvovirus B19
Anemia areticulocítica	Parvovirus B19
Sistémicas: fiebre, infección diseminada	CMV, herpesvirus 6, herpes simplex, varicela-zoster, parvovirus B19.
Cutáneas o mucocutáneas	Herpes simplex, varicela, herpes zoster, parvovirus B19.
SNC	CMV, herpesvirus 6, ADV

das especiales por su potencial efecto teratogénico sobre el personal de salud. El éxito del tratamiento parece depender de un inicio precoz antes del desarrollo de la falla respiratoria⁽²⁰⁾.

Influenza. El impacto de esta infección no ha sido claramente definida en estos pacientes, pero es de baja ocurrencia en la población con TOS, excepto en el grupo pulmonar. Se asocia a neumonía, miositis, miocarditis y rechazo. El diagnóstico se establece por inmunofluorescencia o ELISA de un aspirado nasofaríngeo o LBA, cultivo viral o RCP. El tratamiento puede ser intentado con inhibidores de neuraminidasa (oseltamivir por ejemplo), pero no con amantadina, debido al alto porcentaje de resistencia en las cepas circulantes.

Parainfluenza. Agente documentado en pacientes con TOS, de baja frecuencia y también asociado a rechazo del injerto. Existe escasa experiencia terapéutica en esta infección y los resultados entre aquellos tratados con ribavirina con o sin inmunoglobulina ev han sido lamentablemente similares a los controles no tratados⁽²⁰⁾.

Adenovirus. Al igual que CMV, ADV se asocia a manifestaciones clínicas diversas en pacientes con TOS, incluyendo cuadros de neumonía, nefritis, cistitis hemorrágica, enterocolitis y hepatitis. Se asocian a una elevada morbilidad y letalidad en estos pacientes. En infecciones respiratorias el rendimiento diagnóstico de las pruebas basadas en inmunofluorescencia o ELISA es bajo y es mejor mediante cultivo viral o RCP. Las infecciones diseminadas se asocian a viremia y el diagnóstico puede ser efectuado en estos casos en muestras de sangre mediante RCP. El tratamiento se ha realizado con cidofovir o con ribavirina en forma anecdótica. Cidofovir no está disponible en nuestro país, se aplica en una dosis semanal de 5 mg/Kg junto a probenecid y es nefrotóxico. También se ha intentado un esquema menos intenso de 1 mg/Kg por 3 veces a la semana.

Metapneumovirus humano. Este agente recientemente descrito también se ha asociado a infecciones respiratorias altas o bajas en pacientes inmunosuprimidos, ya sea en cuadros autolimitados o progresivos, incluyendo hemorragia alveolar y casos letales. El diagnóstico se efectúa por RCP. No hay experiencia terapéutica para este agente.

Otros virus respiratorios. Los grupos virales enterovirus, bocavirus, coronavirus y rinovirus han sido ocasionalmente descritos en pacientes inmunosuprimidos y existe escasa información sobre ellos en los pacientes con TOS.

AGENTES VIRALES NEFROLÓGICOS O URINARIOS

Este grupo incluye al virus BK (polioma virus) que es relevante en los pacientes con trasplante renal. La infección aguda asemeja un rechazo agudo y la infección crónica (neuropatía asociada a BK) lleva a la disfunción crónica y pérdida del injerto. La enfermedad resulta habitualmente por la reactivación del virus en el injerto o huésped (80% seropositivo) y se presenta como nefritis intersticial (con pérdida progresiva de la función renal), rechazo agudo o cistitis hemorrágica. La frecuencia de la nefropatía asociada a BK alcanza al 8% de los pacientes. El diagnóstico se efectúa por biopsia renal con tinción inmunohistoquímica para este agente y puede ser sospechado por el hallazgo de las llamadas células “decoy” en el examen de orina o por la detección de BK en sangre. La viruria tiene baja especificidad porque ocurre en pacientes inmunocompetentes. El eje del tratamiento es la reducción de la inmunosupresión, aunque algunos pacientes con pérdida de la función renal han sido tratados con éxito mediante bajas dosis de cidofovir^{21, 3}. Las manifestaciones clínicas por BK son raras en otros tipos de TOS a pesar de que pueda detectarse replicación viral.

VIRUS CON MANIFESTACIONES HEMATOLÓGICAS

CMV se presenta tradicionalmente con fiebre y leucopenia o trombocitopenia (síndrome por CMV, ver más adelante). Parvovirus B19 afecta predominantemente los precursores de la serie roja y debido a la primoinfección prolongada que puede establecerse en algunos pacientes inmunosuprimidos, en contraste a la infección autolimitada en inmunocompetentes, puede desarrollarse una anemia areticulocítica. En ocasiones parvovirus B19 es causa de hepatitis, exantema o fiebre en pacientes trasplantados⁽²²⁾. El diagnóstico puede efectuarse por una serología IgM positiva (aunque no todos los pacientes pueden montar una respuesta inmune), por hallazgos sugerentes en el mielograma o una RCP en sangre. No hay tratamiento específico pero se han observado buenas respuestas con el uso de gamaglobulina humana endovenosa.

VIRUS ASOCIADOS A INFECCIONES CUTÁNEAS O MUCOCUTÁNEAS

Las infecciones por herpes simplex ocurren habitualmente por reactivación. Son localizadas, de fácil diagnóstico y responden a aciclovir. Rara vez se presentan en forma diseminada o afectando diferentes órganos (ver más adelante). Los cuadros graves de varicela pueden ocurrir en pacientes muy jóvenes sin infección previa por este agente. Su re-

conocimiento es clínico y el tratamiento se efectúa con aciclovir ev. No obstante, la mayor parte de los pacientes adultos con TOS tienen una serología IgG positiva para varicela-zoster y sólo algunos desarrollarán un herpes zoster localizado o diseminado por reactivación del virus. El reconocimiento es clínico (ocasionalmente se requiere test de Tzanck o RCP) y el tratamiento dependerá de la gravedad o inmunosupresión, pudiendo ser efectuado incluso en forma oral con aciclovir en altas dosis o idealmente con valaciclovir. Parvovirus B19 puede ser causa de exantema en inmunosuprimidos jóvenes.

AGENTES VIRALES DE EXPRESIÓN SISTÉMICA

En este grupo incluimos arbitrariamente aquellos agentes que se manifiestan en diversos órganos, en forma diseminada o que provocan enfermedad sin localización. En esta revisión consideramos aquí a CMV, virus de Epstein-Barr (VEB), herpesvirus 6 (HHV6) y varicela-zoster (VVZ) (Tabla 7).

Citomegalovirus

El más famoso de los virus en los pacientes con TOS genera morbilidad directa, rechazo, en ocasiones cuadros letales y un claro aumento de los costos en estos pacientes. Además participa en la génesis de otras infecciones oportunistas, en el desarrollo de aterosclerosis coronaria y de bronquiolitis obliterante.

Tabla 7. Agentes virales que provocan patología diseminada, en diferentes sitios o cuadros sistémicos sin localización.

AGENTE	MANIFESTACIONES CLÍNICAS, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO
CMV	Fiebre con o sin leucopenia, colitis, esofagitis, retinitis, neumonitis, hepatitis, encefalitis.
VEB	Fiebre, síndrome linfoproliferativo postrasplante, síndrome mononucleosis.
VVZ	Varicela, neumonía varicelosa, hepatitis, encefalitis, herpes zoster localizado o diseminado. Diagnóstico por cuadro clínico, test de Tzanck o RCP de lesiones. Tratamiento: aciclovir 10 mg/Kg/8h ev en casos sistémicos o diseminados, aciclovir oral 4 g/día o valaciclovir 3g/día en herpes zoster localizado.
HHV6	Fiebre, hepatitis, neumonitis, encefalitis. Diagnóstico por RCP en sangre. Tratamiento: ganciclovir o cidofovir (no disponible en Chile).

Sus manifestaciones clínicas son variadas con un rango que incluye cuadros febriles con o sin leucopenia o compromiso de órganos (tubo digestivo, hígado, páncreas, corazón, pulmón, retina o SNC). La infección ocurre habitualmente por reactivación en pacientes con serología IgG (+) para este virus y en una menor fracción de los casos, por primoinfección en un paciente seronegativo que recibe un injerto de un donante positivo.

En la arena clínica, se distinguen 3 condiciones excluyentes: infección, enfermedad por CMV (o síndrome por CMV) y compromiso de órganos. La primera indica la detección de CMV (virus, DNA o proteínas) en cualquier fluido del organismo, pero sin manifestaciones clínicas atribuibles (Tabla 8).

Por otra parte, se utiliza el concepto de enfermedad por CMV (o síndrome por CMV) cuando existen manifestaciones clínicas no focalizadas (fiebre, leucopenia o trombocitopenia) y confirmación de laboratorio de replicación de CMV en sangre. Finalmente, se habla de compromiso de órganos por CMV cuando hay un cuadro clínico o una biopsia que señala compromiso de un órgano (por ejemplo colitis, retinitis, encefalitis, neumonitis) y se

comprueba la existencia en ese sitio de CMV (por histología convencional, inmunohistoquímica o por cultivo o técnicas moleculares de muestras obtenidas de la zona) ⁽²³⁾.

Los factores de riesgo más importantes para desarrollar infección o enfermedad son 2 y corresponden a la disparidad receptor seronegativo-donante positivo para CMV (aproximadamente en un 10 a 20% de los TOS) y el uso de anticuerpos anti-linfocitos en el receptor (OKT3 o ATG), ya sea como parte de la inducción o en el manejo de un rechazo. También se consideran de alto riesgo, los receptores de un injerto pulmonar, pancreático o intestinal (Tabla 9).

Para el diagnóstico de infección no son útiles las pruebas serológicas debido a la respuesta inmune anómala en estos pacientes o a la existencia de anticuerpos IgM residuales. Tampoco es útil la simple detección del DNA viral por RCP en sangre por tratarse de una infección latente (Tabla 8).

La infección requiere demostrar que hay replicación viral activa y para ello puede ser considerado el cultivo viral, el cultivo viral acelerado (*shell vial* para CMV), la detección del antígeno pp65 (anti-

Tabla 8. Diagnóstico de infección, síndrome por CMV y compromiso de órganos por CMV.

PARÁMETRO	CARACTERÍSTICAS
Infección por CMV	Replicación viral detectada por cultivo, pp65 o alta carga viral en ausencia de síntomas atribuibles.
Síndrome por CMV	Infección + fiebre + leucopenia/trombocitopenia.
Compromiso de órganos	compromiso parenquimatoso + detección de CMV en forma local (o cuadro muy compatible).
Neumonitis	Biopsia o detección antígeno pp65 o <i>shell vial</i> en LBA.
Retinitis	Fondo de ojo característico.
Colitis	Colonoscopia, biopsia
Esofagitis	Endoscopia, biopsia
Pancreatitis	Imágenes, biopsia
Nefritis	Biopsia
Hepatitis	Biopsia
Miocarditis	Biopsia

genemia CMV) o la demostración de altas cargas virales por RCP cuantitativa⁽²⁴⁾ (Tabla 8).

El síndrome por CMV en TOS es fácil de establecer cuando se conjugan la presencia de fiebre, leucopenia y/o trombocitopenia y elementos de infección por laboratorio (Tabla 8). En contraste, el diagnóstico del compromiso parenquimatoso descansa en la biopsia (idealmente con tinción inmunohistoquímica para CMV) y no en los exámenes de sangre para CMV. Las excepciones corresponden a la retinitis por CMV que se diagnostica por el examen de la retina y la neumonía por CMV que puede ser aproximada por el hallazgo de CMV en el LBA (*shell* vial o pp65) (Tabla 8).

Para prevenir el desarrollo de infección o enfermedad por CMV en pacientes trasplantados, se han ideado dos estrategias complementarias que se basan en la focalización de profilaxis antiviral en pacientes de alto riesgo y en la vigilancia activa de infección en el resto de los pacientes (Tabla 9).

Profilaxis de CMV en pacientes de alto riesgo: los pacientes de alto riesgo reciben desde el post-trasplante quimioprofilaxis antiviral por aproximadamente 3 meses y ello es una estrategia costo-efectiva, ya que permite disminuir la frecuencia de esta complicación (en un 60%), su morbilidad, letalidad (en un 40%) y costos asociados⁽²⁵⁻²⁷⁾. La profilaxis también reduce las infecciones por herpes simplex, herpes zoster, las infecciones bacterianas y por protozoos. Sin embargo, no ha tenido un impacto cruzado para reducir infecciones fún-

gicas, rechazo o pérdida del injerto⁽²⁷⁾. Actualmente, la prevención puede ser efectuada con diversos compuestos orales relacionados, que varían en sus costos e indicaciones y que incluyen aciclovir, valaciclovir o valganciclovir⁽²⁸⁾ (Tabla 10).

Ganciclovir ev se utiliza habitualmente hasta el inicio de la tolerancia oral y debe ser ajustado a la función renal del paciente. En Chile no se dispone fácilmente de valaciclovir por su elevado costo y por ello se utiliza en muchos casos aciclovir en altas dosis, aunque su efecto protector es menor que el obtenido con ganciclovir o valaciclovir⁽²⁷⁾. No obstante, sólo existe evidencia para poder utilizar aciclovir en casos de trasplante renal y hepático, pero asegurando una dosis mínima diaria (Tabla 10).

Se debe hacer notar que la profilaxis en pacientes con trasplante pulmonar, pancreático o intestinal, utiliza dosis más altas de ganciclovir ev que en el resto de los pacientes. Ello debido a la riqueza del tejido linfoide del injerto y a la importancia cualitativa de la infección por CMV en ellos.

La gamaglobulina anti-CMV ha demostrado una baja eficacia protectora para enfermedad por CMV tanto en ensayos individuales como en un meta-análisis y salvo contadas excepciones no debe ser utilizada^{28,29}.

Vigilancia de infección activa y terapia anticipada: la vigilancia de infección activa se efectúa en el resto de los pacientes o en los de alto riesgo cuando termina el período de profilaxis. Para ello se aplica

Tabla 9. Prevención de enfermedad por CMV en pacientes con TOS.

ALTO RIESGO	BAJO RIESGO
Disparidad IgG CMV donante (+) – receptor (-). Receptores de anticuerpos antilinfocitos (OKT3) o gamaglobulina antitimocito (ATG) Receptores de trasplante pulmonar, pancreático o intestinal. Uso profilaxis anti-CMV por 3 meses desde el postrasplante.	Resto de los pacientes Vigilancia de aparición de infección y tratamiento precoz (terapia anticipada)

Tabla 10. Esquemas profilácticos en pacientes de alto riesgo para infección por CMV.

TIPO DE TRASPLANTE	ESQUEMAS POSIBLES (POR 3 MESES)
Hepático	Ganciclovir 5 mg/Kg./día ev y luego valganciclovir 900 mg/día oral Aciclovir $\geq 3,2$ g/día
Renal	Ganciclovir 5 mg/Kg./día ev o Valaciclovir 2 g/6h oral o Valganciclovir 900 mg/día oral Aciclovir $\geq 2,4$ g/día
Cardíaco	Ganciclovir 5 mg/Kg./día ev o Valganciclovir 900 mg/día oral
Pulmonar	Ganciclovir 5 mg/Kg./12h ev o Valganciclovir 900 mg/día oral
Pancreático	Ganciclovir 5 mg/Kg./12h ev o Valganciclovir 900 mg/12h oral por primeras 3 semanas
Intestinal	Ganciclovir 5 mg/Kg./12h ev o Valganciclovir 900 mg/día oral

un test de laboratorio cuantitativo que logre demostrar infección activa y que anticipa una enfermedad por CMV. Cuando se cumple un criterio umbral, se inicia un tratamiento por 14 días, habitualmente con ganciclovir ev (5 mg/Kg/12 h.) que permite evitar el desarrollo de enfermedad. Tanto la detección cuantitativa del antígeno de la matriz viral pp65 en leucocitos circulantes, como la carga viral de CMV en sangre o plasma por RCP, cumplen este propósito. Sin embargo, los niveles umbrales para iniciar la terapia anticipada (*pre-emptive therapy*) debe ser definidos en cada centro. En pacientes con TOS suele usarse un nivel umbral de antigenemia ≥ 10 núcleos positivos por 200.000 células y de 1.000 a 5.000 copias virales por mL de plasma para CMV⁽²⁴⁾. La antigenemia no puede ser efectuada en casos de leucopenia. Debe recordarse, que el compromiso orgánico por CMV puede verse con bajos niveles de antigenemia o carga viral⁽³⁰⁾.

VEB

Las infecciones asociadas al VEB en pacientes con TOS se presentan como un síndrome linfoproliferativo que puede ser autolimitado tipo mononucleosis infecciosa o llegar a ser un cuadro progresivo

de carácter maligno similar a un linfoma no Hodgkin. Las formas precoces (antes de los 12 meses) se asocian a una primoinfección por VEB después del trasplante y por ello son frecuentes en la población pediátrica o joven pero no en la población adulta. Otros factores incluyen el tipo de injerto (intestino preferentemente, luego pulmón, corazón e hígado y rara vez en el caso renal). El diagnóstico se efectúa por análisis histológico y la demostración de VEB *in situ*. Además, una baja carga viral (o no detección) del VEB tiene alto valor predictivo negativo⁽³¹⁾. El eje del tratamiento es la reducción de la inmunosupresión. En ocasiones es necesaria la cirugía o radioterapia. También se han intentado tratamientos antivirales con ganciclovir o aciclovir y anticuerpos monoclonales anti linfocitos B⁽³¹⁾.

HHV-6

La enfermedad por HHV-6 es infrecuente como infección primaria debido a la elevada seroprevalencia de la población antes del trasplante y al parecer de baja morbilidad⁽³²⁾. Cuando ocurre, sucede por reactivación de una infección latente y se puede expresar por fiebre, hepatitis, neumonitis o encefalitis. El tratamiento puede ser intentado

con ganciclovir en nuestro medio^(19,33) (Tabla 7).

INFECCIONES POR PROTOZOOS

Toxoplasma gondii representa el agente protozario oportunista emblemático en los pacientes con TOS y se presenta en diferentes formas: como absceso cerebral en cualquier paciente trasplantado, como miocarditis por *Toxoplasma* en los receptores de un trasplante cardiaco o de corazón-pulmón o como cuadros de neumonitis o hepatitis. Otras manifestaciones infrecuentes incluyen síndrome de mononucleosis infecciosa y coriorretinitis. Generalmente, la infección ocurre como reactivación de una infección latente adquirida previamente, y en el caso de la miocarditis en el órgano trasplantado, por primoinfección localizada en un receptor sin infección previa⁽³⁾. La miocarditis por *T. gondii* simula un evento de rechazo y se diagnostica por biopsia endomiocárdica gracias al hallazgo de quistes o taquizoitos asociados a necrosis miocárdica. La profilaxis con cotrimoxazol, dirigida principalmente contra *Pneumocystis jiroveci* a nivel pulmonar, disminuye en forma cruzada el riesgo de una infección por este protozoo. Esta infección aparece desde las primeras 2 semanas del trasplante y hasta los primeros 3 meses. La biopsia de tejidos involucrados y/o la RCP en fluidos asociados permiten el diagnóstico. La serología es de escaso valor salvo por el alto valor predictivo negativo de una prueba IgG negativa. Su letalidad es grave. El tratamiento consiste en la reducción de la inmunosupresión y en una terapia antimicrobiana combinada de pirimetamina (100-200 mg en dosis de carga y luego 25 a 50 mg diarios) con sulfadiazina 1 g cada 6 horas por 6 semanas. Posteriormente es necesario un período de profilaxis secundaria con la mitad de la dosis de estos compuestos.

Otros agentes parasitarios posibles en nuestro clima templado incluyen *Cryptosporidium* e *Isospora*

belli como causas de diarrea acuosa, y *Tripanosoma cruzii*.

Cryptosporidium se identifica en pacientes con diarrea prolongada o crónica por una tinción ácido-alcohol resistente en deposiciones y el tratamiento puede ser intentado con azitromicina en altas dosis y por períodos prolongados o con drogas antisecretoras.

La identificación de *I. belli* es difícil y requiere sondeos o biopsias duodenales. Los cristales de Charcot Leyden en deposiciones y la presencia de eosinofilia en el hemograma son indicios clínicos útiles. El tratamiento se realiza con cotrimoxazol forte 4 veces al día por unas 2 semanas y luego profilaxis secundaria a mitad de dosis por un mes adicional. En el caso de *T. cruzii*, la reactivación de este parásito se expresa como miocarditis con insuficiencia cardiaca o como meningoencefalitis con detección del parásito en el LCR o en la biopsia del tejido. El tratamiento se realiza con benznidazol (5 mg/Kg./día por 2 meses) o con nifurtimox 8 mg/Kg./día por 2 a 3 meses.

PROBLEMAS DIAGNÓSTICOS EN PACIENTES CON TOS

Los pacientes inmunosuprimidos con infecciones presentan varias limitaciones al diagnóstico. En primer lugar pueden presentar pocas manifestaciones a pesar de la gravedad clínica de la infección y la fiebre puede estar ausente. En segundo lugar, el retraso del diagnóstico afecta el pronóstico del paciente. En tercer lugar, es necesario considerar una diversidad de agentes, típicos y atípicos, probables e improbables, de acuerdo al momento postrasplante, exposiciones epidemiológicas y antecedentes personales. El estudio del laboratorio debe reflejar esta diversidad y no se debe minimizar. Para lograr un mejor enfoque y profundidad de estudio, es aconsejable que un

grupo con experiencia en la materia esté a cargo de estos pacientes. Una aproximación útil es organizar el estudio de acuerdo al síndrome principal y programar un protocolo acorde.

ESTRATEGIAS PREVENTIVAS

Para disminuir el riesgo de infecciones en los pacientes con TOS se aplican una serie de estrategias complementarias que disminuyen la exposición a estos agentes, impiden el contagio o la

reactivación de ellos. Estas estrategias parten con la educación del paciente sobre hábitos alimentarios, tenencia de mascotas, actividades de jardinería, visitas y viajes. También deben incluir una evaluación serológica del candidato para ver su riesgo de contagio futuro o reactivación de ciertas enfermedades virales o parasitarias. La prevención debe aclarar si el paciente debe recibir o no quimioprofilaxis para TBC y además incluir prescripciones sobre vacunas (Tabla 11).

Tabla 11. Algunas estrategias preventivas en pacientes adultos con TOS.

COMPONENTE	CONTENIDOS
Agua y alimentos	Educación, evitar ciertos alimentos y conductas de riesgo .
Mascotas	Disminuir exposición, control de mascotas.
Vacunas	Vacunas pretrasplante para Virus B y A de la hepatitis (según serología) y neumococo. Vacuna anual para influenza.
Viajes	Educación sobre riesgos y profilaxis necesarias.
Evaluación serológica	Determinación riesgo CMV, chagas, toxoplasmosis, varicela-zoster y herpes simplex.
Riesgo TBC	Prueba tuberculina, Rx. tórax, antecedentes exposición a paciente bacilífero pulmonar.
Quimioprofilaxis primaria	Universal: cotrimoxazol. Por grupos de riesgo: CMV, tuberculosis, otras.

REFERENCIAS

- Mehrabi A, Fonouni H, Wentz M, Sadeghi M, Eisenbach C, Encke J et al. Wound complications following kidney and liver transplantation. *Clin Transplant* 2006;20(Suppl 17):97-110.
- Aguado JM, García-Reyne A, Lumberras C. Infecciones en los pacientes trasplantados de hígado. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007;25:401-10.
- Fischer SA. Infections complicating solid organ transplantation. *Surg Clin N Am* 2006;1127-45.
- Fryer JP. Intestinal transplantation: current status. *Gastroenterol Clin N Am* 2007;36:145-59.
- 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 epidemic area. *Transplantation* 2002;74:1381-6.
- Chaparro SV, Montoya JG, Keefe EB, Rhee JT, Small PM. Risk of tuberculosis in tuberculin skin-test positive liver transplant patients. *Clin Infect Dis* 1999; 29:207-8.
- Pai M, Riley LW, Colford Jr. JM. Interferon-assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004;4:761-6.
- Apaydin S, Altıparmak MR, Serdengeçti K, Attaman R, Öztürk R, Erek E. Mycobacte-

- rium tuberculosis infections alter renal transplantation. *Scand J Infect Dis* 2000;32:501-5.
9. Chugh KS, Jha V. Tuberculosis in organ transplant recipients. *Transplant Proc* 2003;35:2676-7.
 10. Vachharajani TJ, Oza UG, Phadke AG, Kirpalani AL. Tuberculosis in renal transplant recipients: rifampicin sparing treatment protocol. *Int Urol Nephrol* 2002;34:551-3.
 11. Jha V, Sakhuja V, Gupta D, Krishna VS, Chakrabarti A, Joshi K et al. Successful management of pulmonary tuberculosis in renal allograft recipients in a single center. *Kidney Int* 1999;56:1944-50.
 12. Singh N, Wagener MM, Gayowski T. Safety and efficacy of isoniazid prophylaxis administered during liver transplant candidacy for the prevention of posttransplant tuberculosis. *Transplantation* 2002;74:892-5.
 13. Infectious Disease Community of Practice. American Society of Transplantation. *Nocardia* infections. *Am J Transplant* 2004;4 (suppl 10):47-50.
 14. Fica A. Tratamiento de infecciones fúngicas sistémicas. Primera parte: fluconazol, itraconazol y voriconazol. *Rev Chil Infect* 2004; 21:26-38.
 15. Fica A. Tratamiento de infecciones fúngicas sistémicas. anfotericina B, aspectos farmacoeconómicos y decisiones terapéuticas. *Rev Chil Infect.* 2004;21:317-26.
 16. Fortún J, Martín-Dávila P, Alvarez 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.
 17. Infectious Disease Community of Practice. American Society of Transplantation. Fungal infections. *Am J Transplant* 2004;4 (suppl 10):110-34.
 18. Herbrecht R, Denning DW, Paterson TF, Bennet JE, Greene RE, Oestmann JE et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy for invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347:408-15.
 19. Cervera C, Moreno A. Infecciones en el paciente con trasplante renal y pancreático. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007;25:345-55.
 20. Kim YJ, Boeckh M, Englund JA. Community respiratory virus infections in immunocompromised patients: hematopoietic stem cell and solid organ transplant recipients, and individual with human immunodeficiency virus infection. *Semin Respir Crit Care Med* 2007;28:222-42.
 21. Hirsch HH, Steiger J. Polyomavirus BK. *Lancet Infect Dis* 2003;3:611-23.
 22. Infectious Disease Community of Practice. American Society of Transplantation. Human parvovirus B19. *Am J Transplant* 2004;4(suppl 10):92-4.
 23. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002;34:1094-7.
 24. Razonable RR, Paya CV, Smith TF. Role of the laboratory in diagnosis and management of Citomegalovirus infection in hematopoietic ítem cell and solid-organ transplant recipients. *J Clin Microbiol* 2002;40:746-52.
 25. Paya CV. Economic impact of cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis* 2001;3(suppl 2):14-19.
 26. Kusne S, Shapiro R, Fung J. Prevention and treatment of cytomegalovirus infection in organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 1999;1:187-203.
 27. Hodson EM, Jones CA, Webster AC, Strippoli GFM, Barclay PG, Kable K et al. Antiviral medications to prevent cytomegalovirus disease and early death in recipients of solid-organ transplants: a systematic review of randomized controlled trials. *Lancet* 2005;365:2105-15.
 28. Torre-Cisnero J, Fortún J, Aguado JM, De La Cámara R, Cisneros JM, Gavaldá J et al.

- Recomendaciones GESITRA-SEIMC y RESITRA sobre prevención y tratamiento de la infección por citomegalovirus en pacientes trasplantados. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23:424-37.
29. Hodson EM, Jones CA, Strippoli GFM, Webster AC, Craig JC. Immunoglobulins, vaccines or interferon for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, April issue 2. CD 005129.
 30. Fica A, Cervera C, Pérez N, Marcos MA, Ramírez J, Linares L, et al. Immunohistochemically proven cytomegalovirus end-organ disease in solid organ transplant patients: clinical features and usefulness of conventional diagnostic tests. *Transpl Infect Dis* 2007;9:203-10.
 31. Infectious Disease Community of Practice. American Society of Transplantation. Epstein-Barr virus and lymphoproliferative disorders after transplantation. *Am J Transplant* 2004;4 (suppl 10):59-65.
 32. Cervera C, Marcos MA, Linares L, Roig E, Benito N, Pumarola T et al. A prospective survey of human herpesvirus-6 primary infection in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 2006;82:979-82.
 33. Blasco F, Moreno JM, García-Navarro MJ, Cuervas-Mons V. Fiebre sin foco y trasplante hepático: infección por virus del herpes humano tipo 6 en pacientes trasplantados. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;3:327-30.

CORRESPONDENCIA



Dr. Alberto Fica Cubillos
Sección Infectología, Departamento de Medicina
Hospital Clínico Universidad de Chile
Santos Dumontt 999, Independencia, Santiago
Fono: 978 8234
E-mail: afica@redclinicauchile.cl