SAE

SOCIEDAD ARGENTINA DE EMERGENCIAS

SAE
SOCIEDAD ARGENTINA DE EMERGENCIAS

Complicaciones infecciosas de niños trasplantados

Dra Claudia Sarkis

SAE
SOCIEDAD ARGENTINA DE EMERGENCIAS

ITEM PLANTEADO	CONFLICTO DE INTERESES PARA DECLARAR SI/NO	
SCIENTIFIC ADVISORY BOARD	SI	NO
INVESTIGACIÓN PARA LA INDUSTRIA	SI	NO
EMPLEADO/A	SI	NO
ACCIONISTA	SI	NO
CONSULTOR/A	SI	NO
DISERTANTE	SI	NO
HONORARIOS	SI	NO

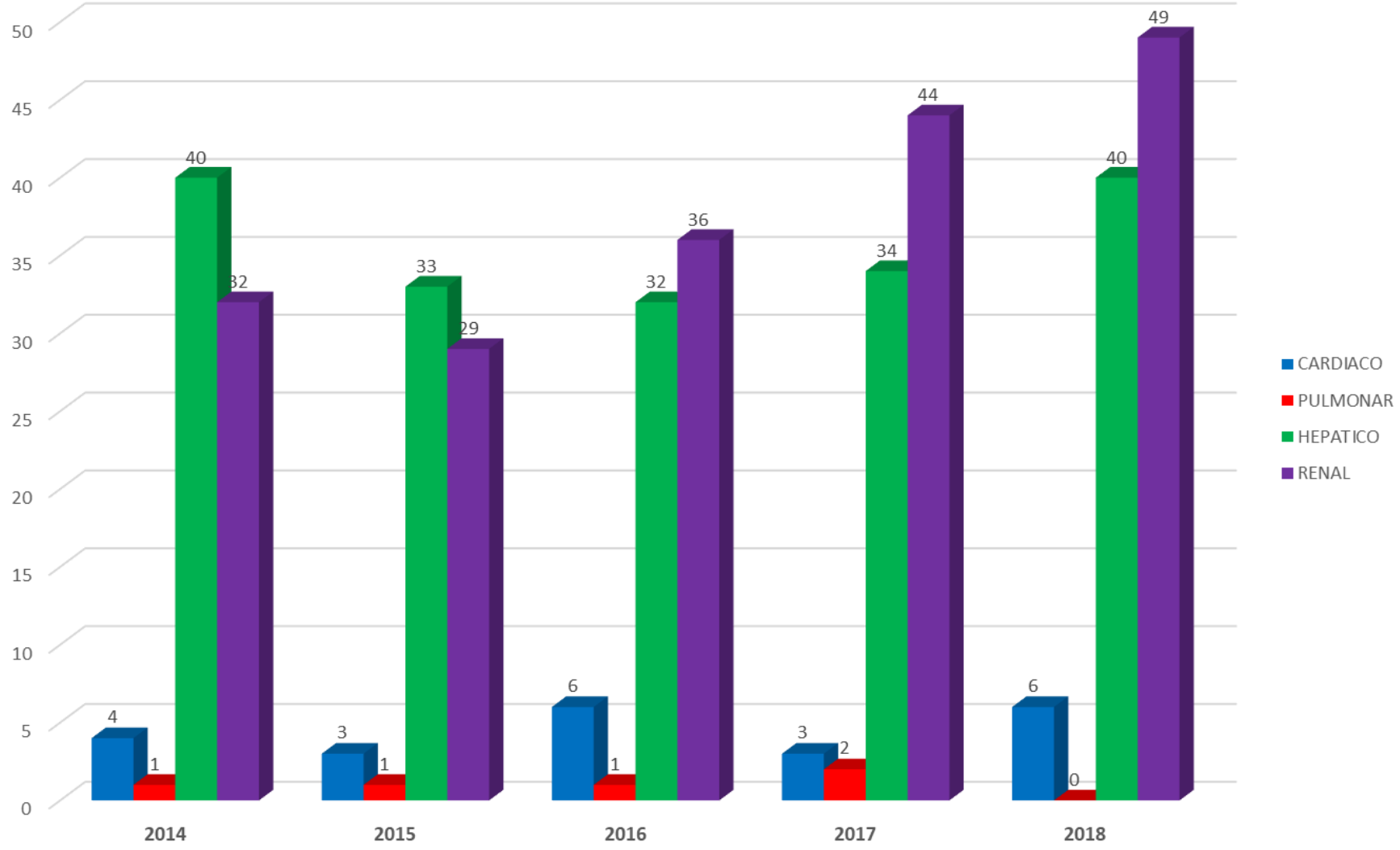
Introducción

- El trasplante de órganos sólidos es el tratamiento de elección y a veces el único posible de la insuficiencia terminal de diversos órganos

- El éxito de los programas de trasplante depende de múltiples factores

- Las infecciones post-trasplante constituyen una de las complicaciones más frecuentes y graves

Trasplante de órganos sólidos (TOS) 2014-2018
Hospital Garrahan



SAE
SOCIEDAD ARGENTINA DE EMERGENCIAS

Evaluación pre-trasplante del Receptor

Evaluación infectológica de un receptor de trasplante

✓ Enf de base
✓ Internaciones
✓ Transfusiones
✓ Cirugías
✓ Exposición a enfermedades endémicas

- Historia clínica
- Exámen físico
- Exámenes complementarios
- Inmunizaciones

• Detectar infecciones activas y latentes

• Indicar conductas preventivas en el pre y post-tx

• Monitoreo de la reactivación o primoinfección en el post-tx

Permite intervenir y anticiparse a la aparición de complicaciones

Revista Arg de Traspl 2012, vol 3

Examenes complementarios

- **Serologías**: Hepatitis A, B, C; CMV, VEB, Herpes simplex, Varicela zoster, Rubéola, Sarampión, Toxoplasmosis, Chagas, Huddleson, HTLV 1 y 2, HIV, VDRL

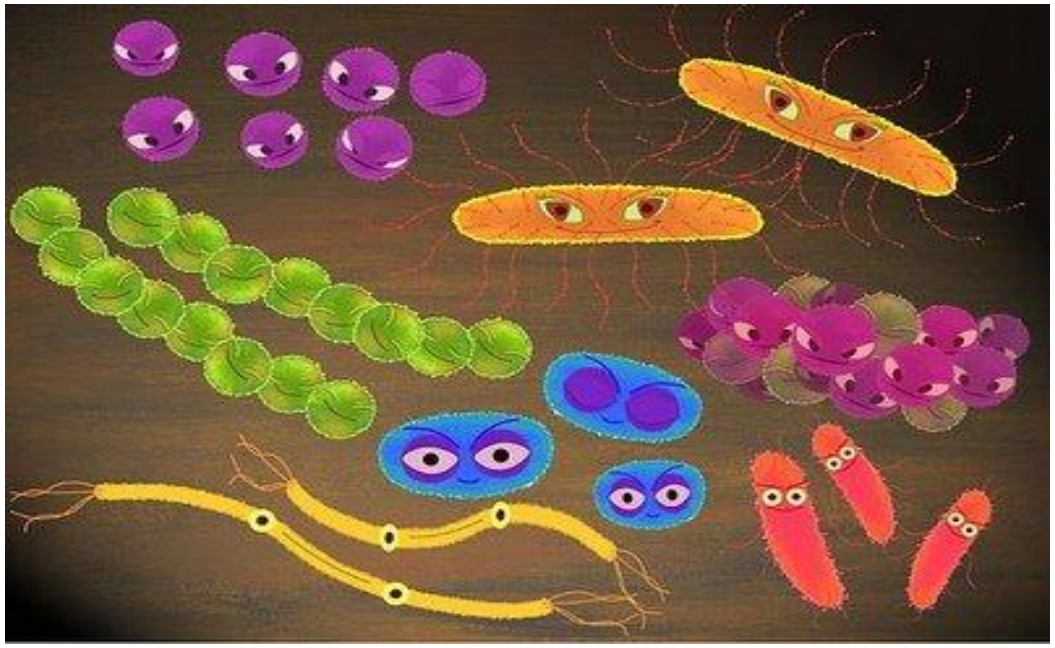
- Urocultivo, coprocultivo, parasitológico fresco y seriado, cultivo de secreciones respiratorias en pre-trasplante de pulmón

- **Hisopados** nasal, axilar (*S.aureus*) y perianal (EVR/KPC)

- Rx tórax y PPD 2 UT

Rev Arg de Trasplante 2012;3:131–184

Período postrasplante



Infecciones en el TOS
Generalidades

Infecciones relacionadas con el donante

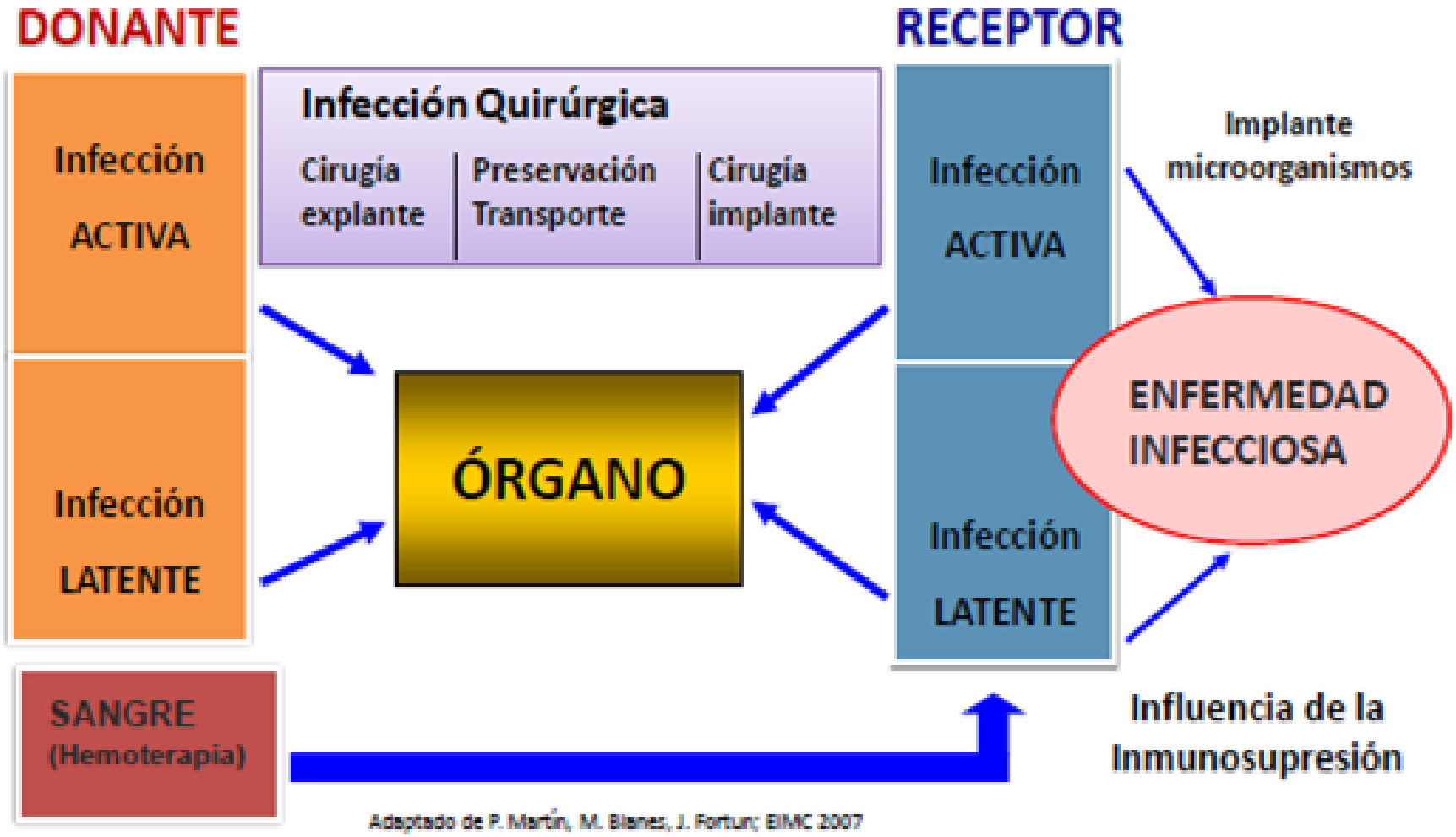
Infecciones relacionadas con el receptor

Infecciones intranosocomiales

Infecciones adquiridas en la comunidad

Fishman J. N Engl Med 2007; 357-2601-14

Origen de la Infección en el Trasplante



Adaptado de P. Martín, M. Blanes, J. Fortun; EIMC 2007

Incidencia de enfermedades infecciosas (%) en receptores de TOS

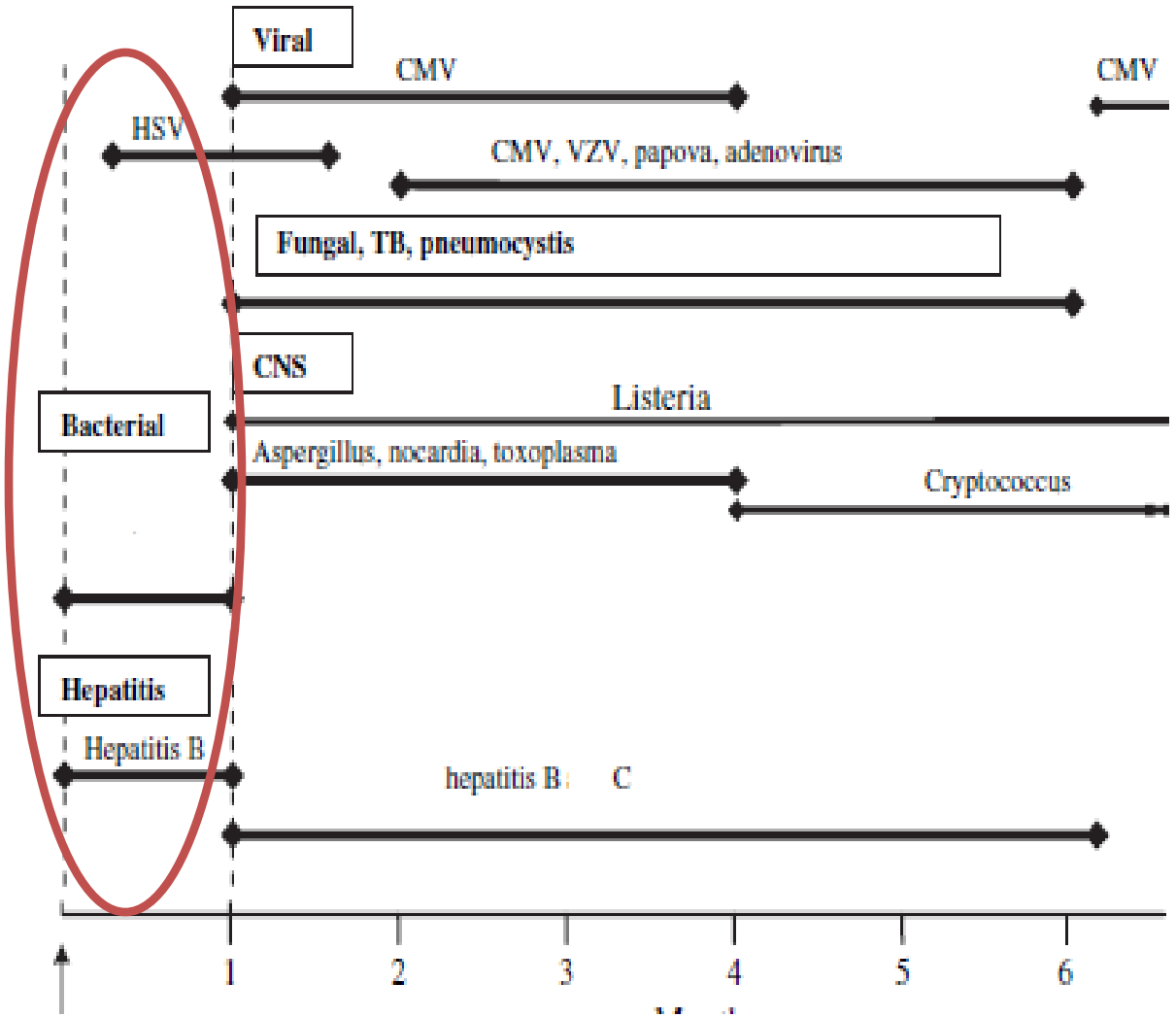
Tipo de infección	Hígado	Riñón	Corazón	Pulmón; Corazón-Pulmón	Páncreas; Riñón-Páncreas
Bacteriana	**33-68**	**47**	**21-30**	**54**	**35**
CMV	22-29	8-32	9-35	39-41	50
VHS	3-44	53	1-42	10-18	6
VVZ	5-10	4-12	1-12	8-15	9
Candida spp.	1-26	2	1-5	10-16	32
Hongos filamentosos	2-4	1-2	3-6	3-19	3

American Journal of Transplantation 2017;17:856-879

Período Post trasplante

•Infecciones nosocomiales •Relacionadas con la técnica quirúrgica •D/R	•Activación de infecciones latentes •Infecciones oportunistas •Relacionadas con el estado de inmunosupresión	•Infecciones adquiridas en la comunidad •Reactivaciones virales tardías •Reintervenciones

Período precoz: <30 días

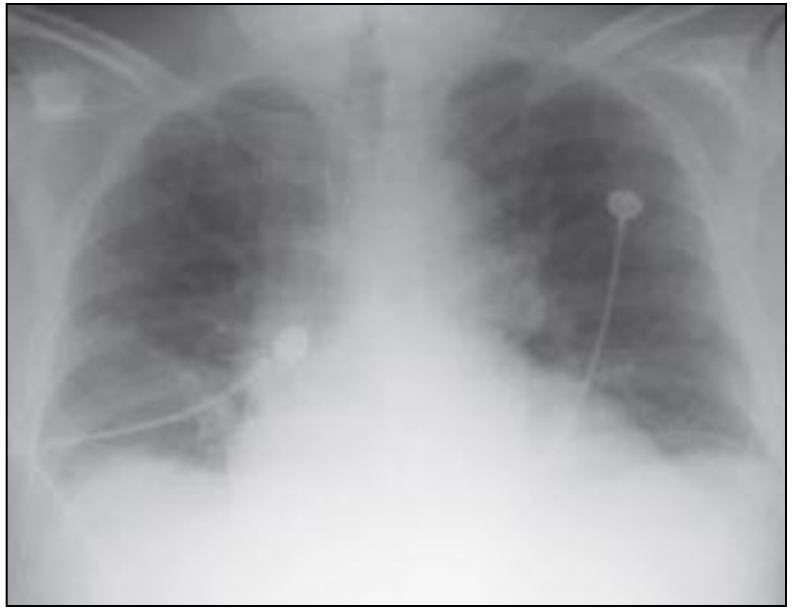


- ✓ Infección asintomática en el donante
- ✓ Infección transmitida por el órgano trasplantado
- ✓ Infección en el receptor previo al trasplante
- ✓ Infección relacionada con la cirugía o los cuidados postoperatorios

Las infecciones oportunistas son poco frecuentes

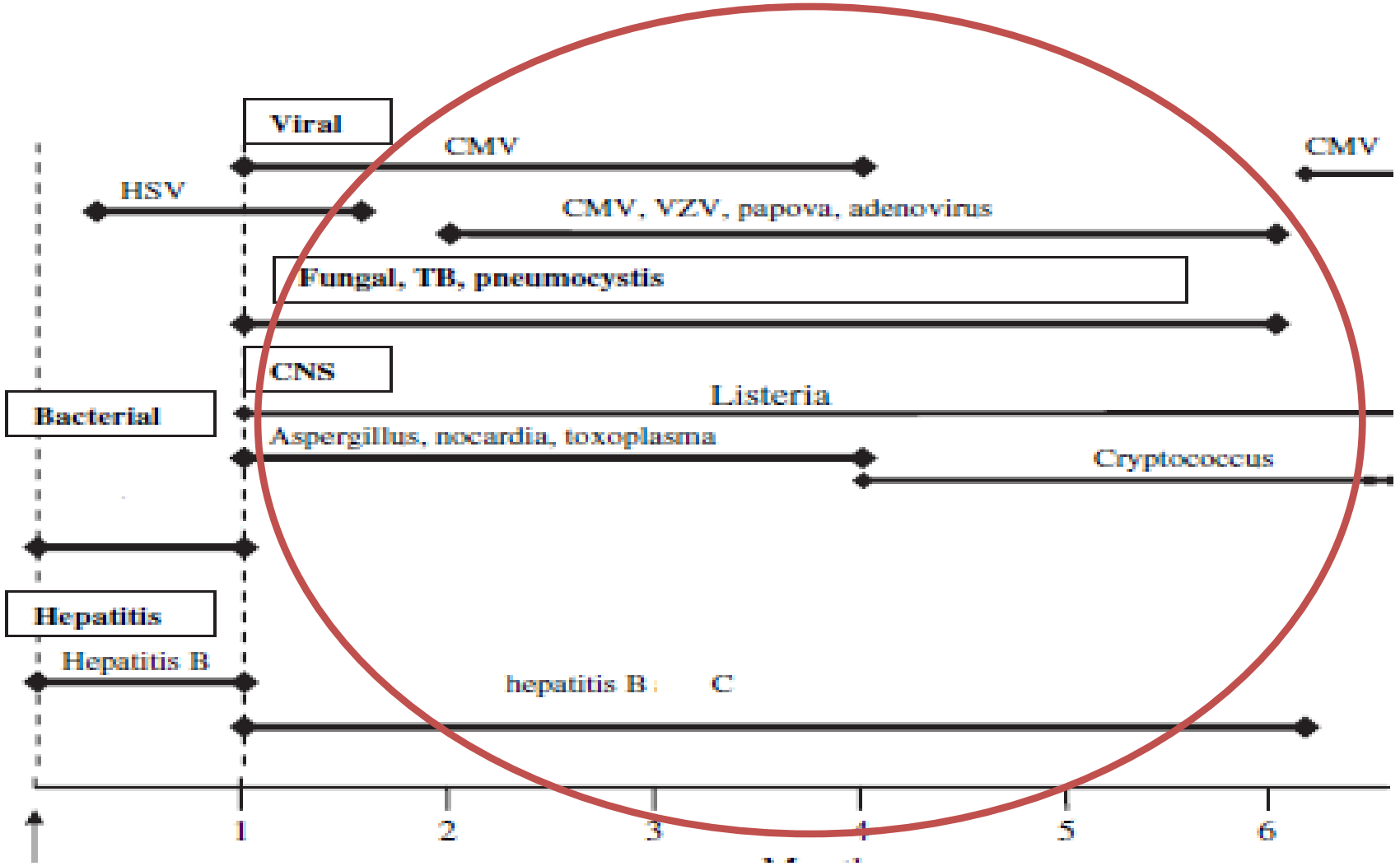
Fishman J. N Engl J Med 2007;357:2601-14

Post trasplante inmediato



Período intermedio

✓En este período se manifiestan las infecciones más graves



Fishman J. N Engl J Med 2007;357:2601-14

Período intermedio: ≥1 mes – 6 meses

- ✓ Infección debida a reactivación o transmitida por el órgano trasplantado
- ✓ Infección relacionada con la alteración de la inmunidad celular, oportunistas
- ✓ Infección vinculada a problemas no resueltos del período precoz
- ✓Predominan las infecciones virales
- ✓Rechazo

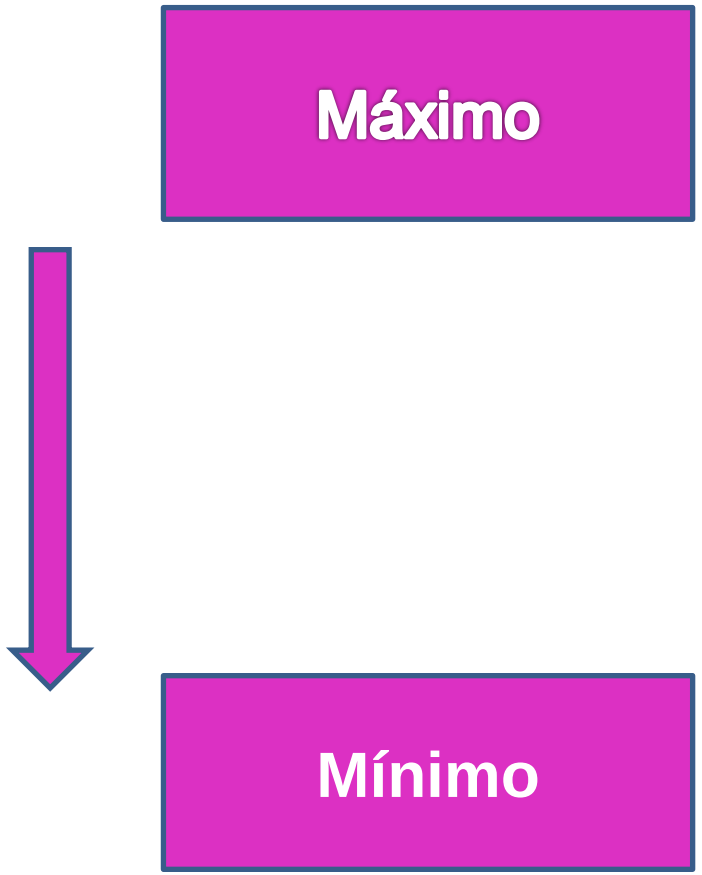
American Journal of Transplantation 2017;17:856-879

Infección por CMV

- La infección se atribuye en la mayoría de los casos al órgano trasplantado
- Reactivación de la infección latente
- La mayor incidencia es entre el 2º y 3º mes del Tx
- La incidencia y gravedad varían según
  - ✓ Estado serológico previo (AI)
  - ✓ Tipo de órgano trasplantado (AI)
  - ✓ Inmunosupresión (AI)
  - ✓ Medidas de profilaxis

Recomendaciones SADI 2011,
Martin et al. Pediatr Transplantation 2011;15:229-236

Riesgo según status serológico



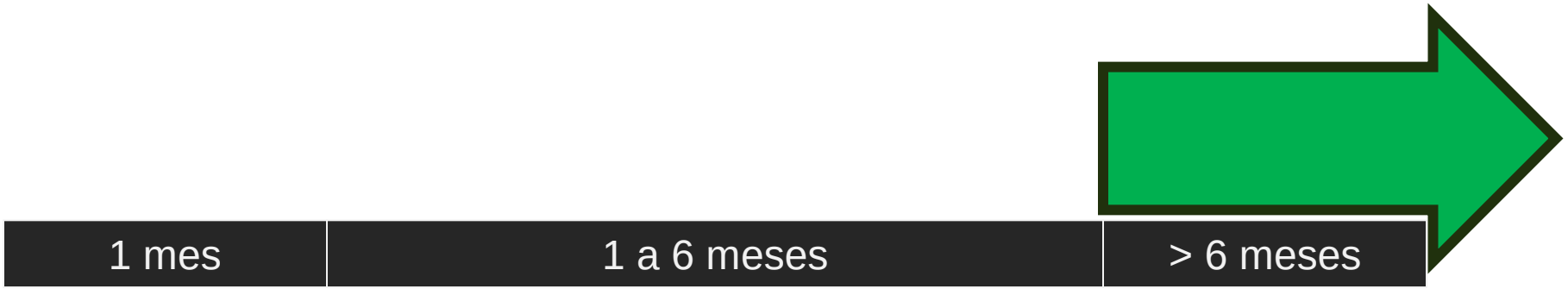
Donante	Receptor
+	-
+	+
-	+
-	-

Kotton C.N. *American Journal of Transplantation* 2013; 13: 24-40

Riesgo según órgano trasplantado

Ramanan P. Cytomegalovirus Infections in Solid Organ Transplantation. *Infect Chemother* 2013;45(3):260-271

Período Post trasplante



- Infecciones adquiridas en la comunidad
- Inf habituales curso tórpido
- Reactivaciones virales tardías
- Inf oportunistas
- Rechazo crónico

Rubin RH et al Am J Med 1981; 70:405-11

Período post trasplante
Varicela Zoster

Se caracterizan por presentar períodos de latencia y de reactivación (rechazo, IS)

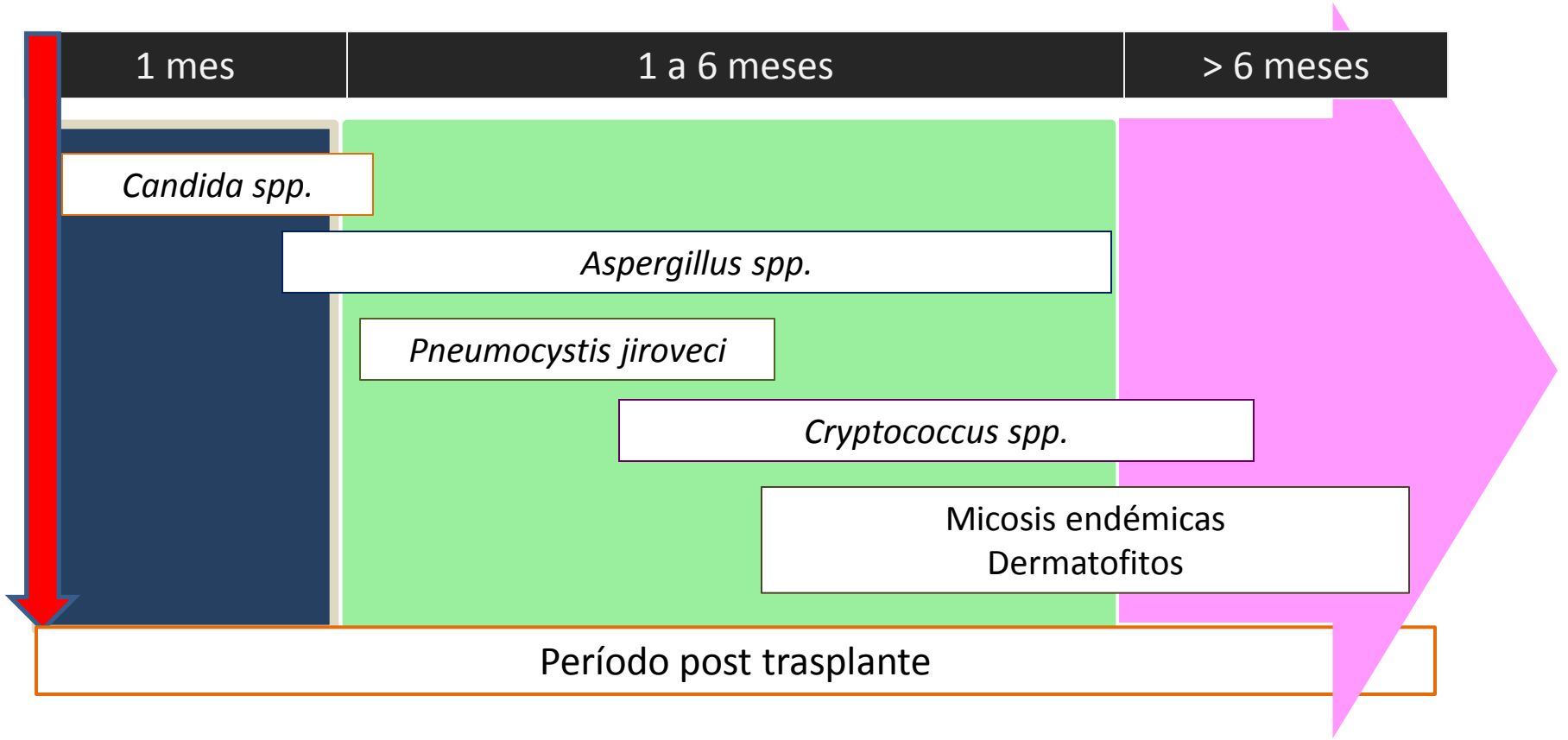
La incidencia es 10 a 100 veces mayor que la población general

- **Transmisión comunitaria**
- **En huéspedes susc[illegible]transmitirse a través del**
- **Es más ex[illegible]onomorfas**
- **Dise[illegible], SNC**
- **Tratamiento: Aciclovir precoz y reducir IS**
- **No existen datos suficientes para recomendar profilaxis**

Mayor riesgo de complicaciones severas y mortalidad

Curr Opin Infect Dis. 2011 Aug;24(4):344-9 ; Red Book 2018

Período Post trasplante
Infecciones fúngicas

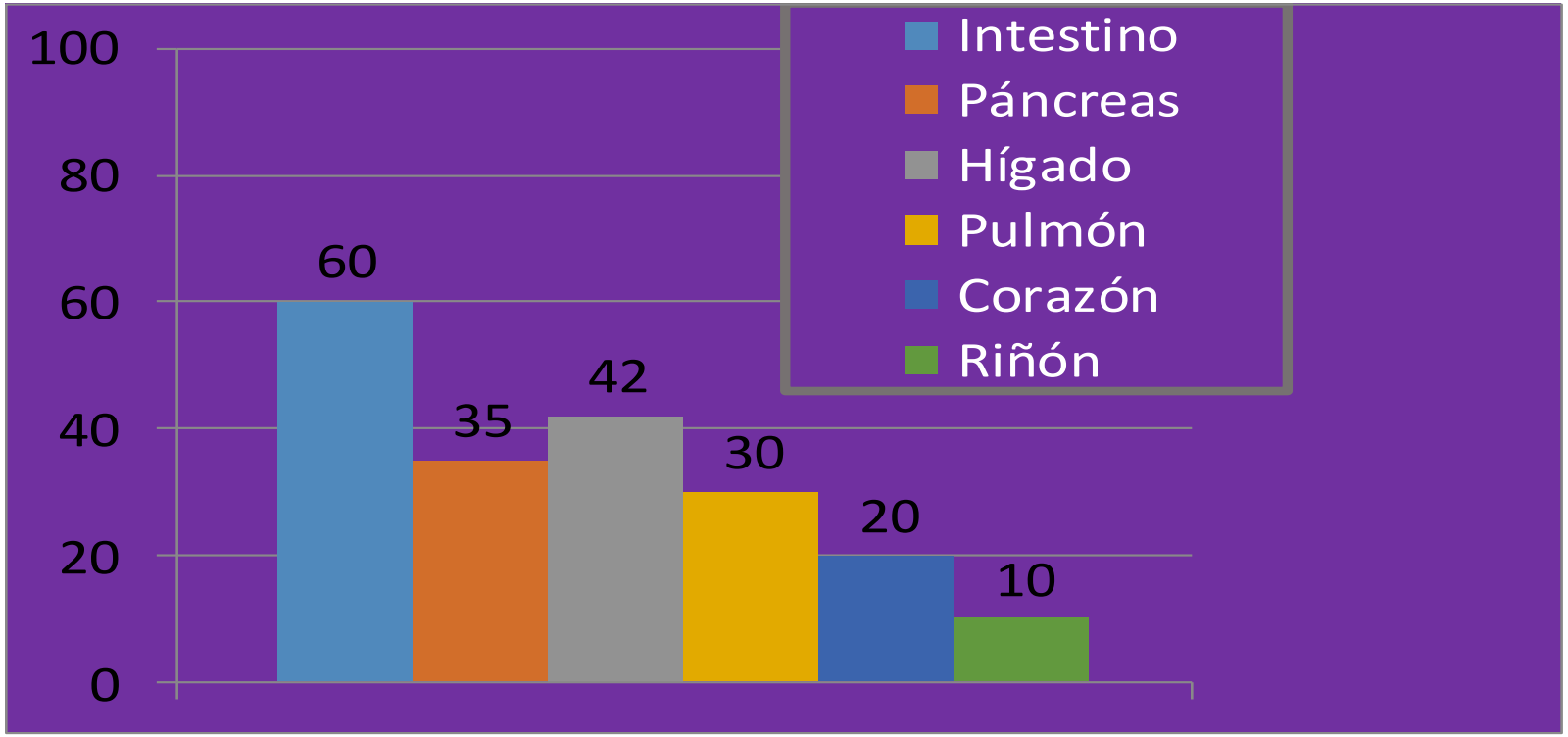


Person A, Kontoyiannis D, Alexander B. Infect Dis Clin N Am 2010; 24 : 439–459
Gabardi S, Kubiak D, Chandraker A et al. European Society for Organ Transplantation 2007;20:993–1015

Infecciones fúngicas

- Las infecciones fúngicas constituyen una complicación frecuente
  - La dificultad diagnóstica constituye un problema en los TOS

Estudio multicéntrico entre 2001- 2006: TRANSNET
Se identificaron en forma prospectiva 1208 infecciones fúngicas en TOS



Singh N Infect Dis Clin N Am 2007 (17) 113-34

Inmunosupresión

Tratamiento de por vida

Conceptos Inmunosupresión

Los Is facilitan la aparición de infecciones, ya sea por microorganismos comunes que evolucionan en forma grave y prolongada o por microoganismos de presentación infrecuente en la comunidad

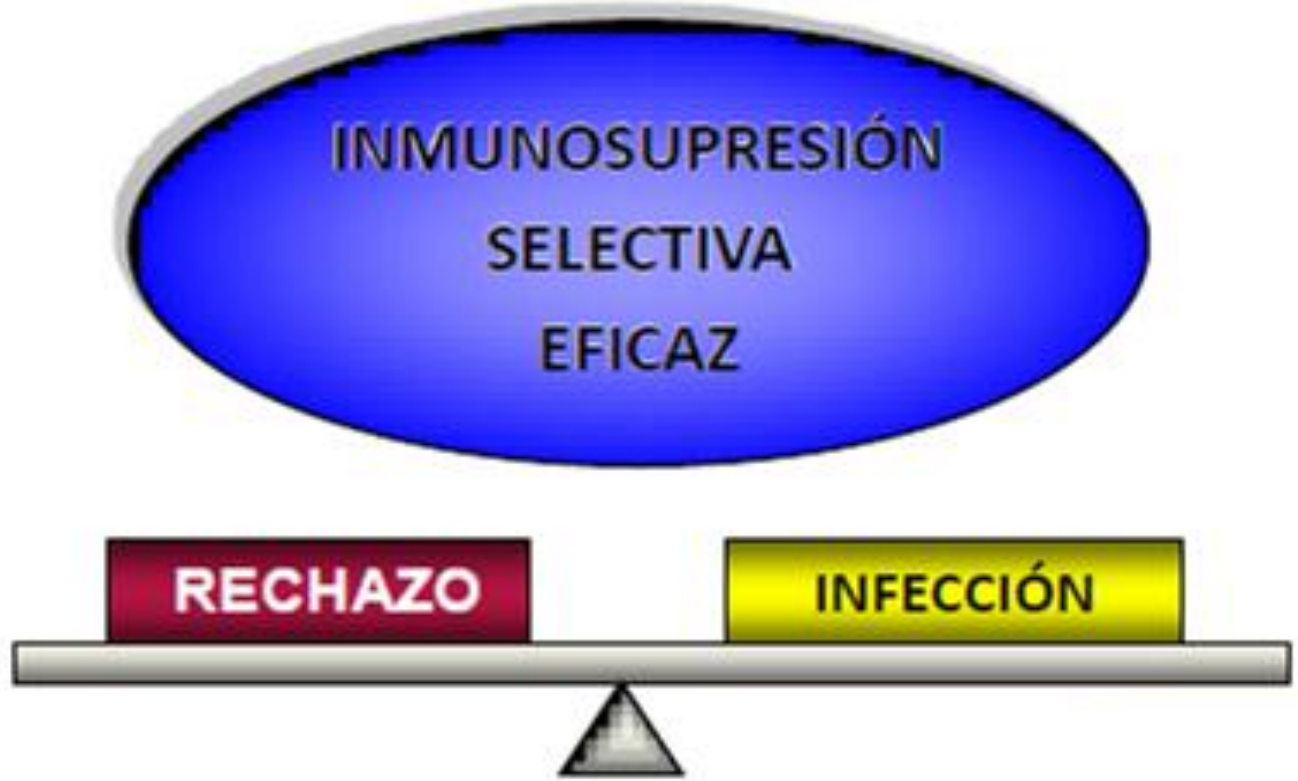
Objetivos de la inmunosupresión

- ✓ Prevenir el rechazo agudo precoz
- ✓ Prevenir su aparición durante un largo período de tiempo
- ✓ Tratar el rechazo agudo y crónico

- Vigilancia de la toxicidad y sus efectos secundarios como la infección y neoplasias.

Pediatr Transplantation 2006: 10:879-892

Equilibrio entre Infección y Trasplante



Asociación entre IS y la infección

Grupo	Droga	Comentario
Corticoides	Meprednisona Prednisolona	Afecta la inmunidad celular/humoral. Actúa a nivel nuclear y de síntesis proteica **Bacterias, hongos (PCP), hepatitis B, cicatrización de herida**
Anticuerpos Antilinfocitarios	OKT3- Ac M Anti CD20- Ac M Timoglobulina Basiliximab	Bloquean el Rc IL2 (proteínas de superficie de membrana linfocitaria) **Leucopenia y plaquetopenia** **Activación de virus latentes, fiebre, bacterias capsuladas**
Anticalcineurínicos	Ciclosporina Tacrolimus (FK)	Afecta la inmunidad celular **Neurotoxicidad y Nefrotoxicidad** **Infecciones por patógenos intracelulares, hipertrofia gingival, estimula replicación herpes**
Antiproliferativos	Azatioprina Micofenolato	Disminuyen la síntesis de ADN **Mielosupresión, ulceras oral, esofagica, hepatitis HPV, infección bacteriana precoz, CMV**

Urschel S. et al Ped Clin N Am 2010 (57): 433-57 *American Journal of Transplantation 2017;17:856-879*

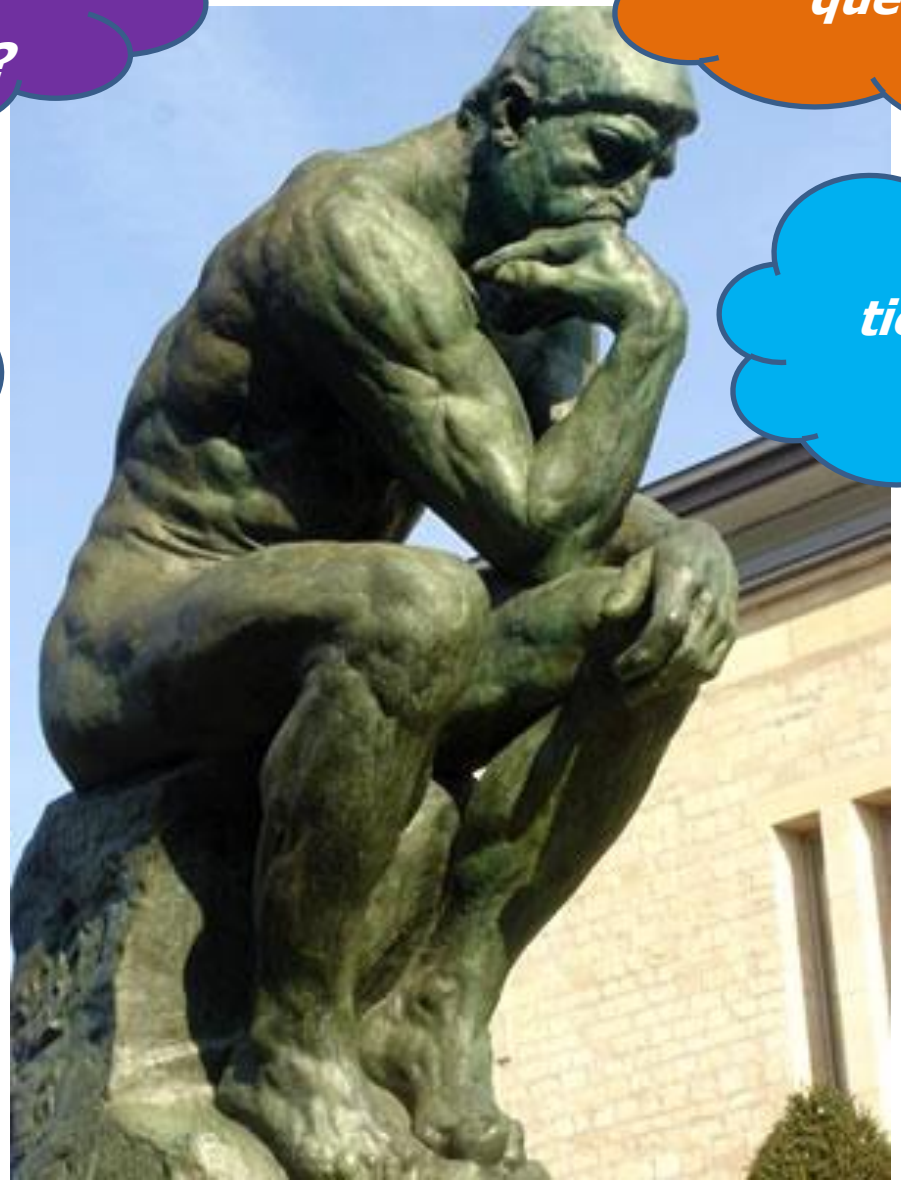
SAE
SOCIEDAD ARGENTINA DE EMERGENCIAS

Manejo de la fiebre

Manejo de la fi

Cómo es el estado general?

Cuál es la inmunosupresión que recibe?



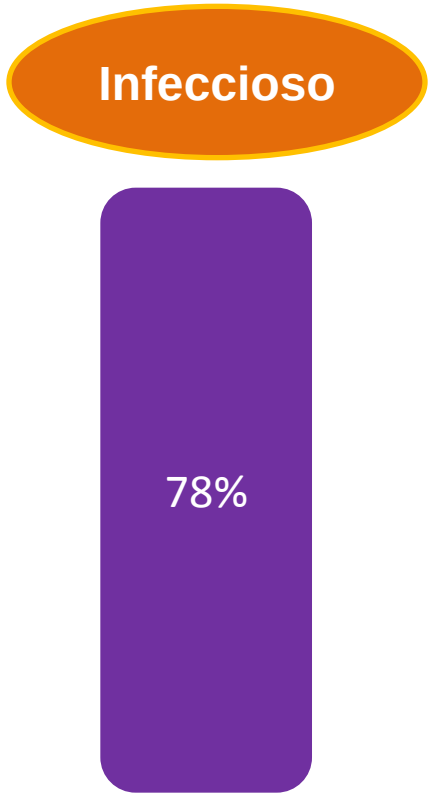
Que tipo de trasplante ?

Cuánto tiempo hace del tx ?

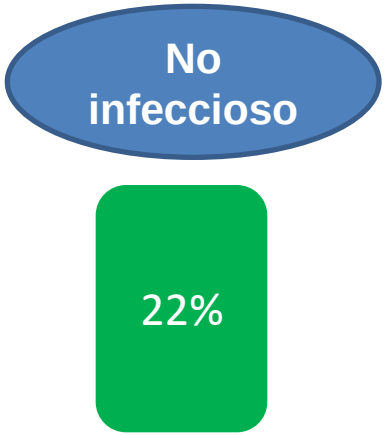
Conceptos generales

- Es más difícil reconocer la infección en TOS, los signos y síntomas son más atenuados
- El espectro de los potenciales patógenos es amplio y la infección progresa rápidamente
- Las dorgas IS disminuyen el riesgo de rechazo pero aumentan la susceptibilidad a las infecciones
- El factor que determina la aparición de estas infecciones es la intensidad de la IS

Fiebre sin foco en TOS



La fiebre tiene baja sensibilidad y especificidad como predictor de infección



Bouza et al. Infect Dis Clin N Am 2007; 21 : 1033-1054

Fiebre de origen no infeccioso

2 de cada 10 pacientes con fiebre sin foco

Fiebre por fármacos
Inmunosupresores
Tacrolimus, Sirolimus
Micofenolato

Rechazo

✓Transfusiones, reacciones hemolíticas
✓Trombosis venosa profunda
✓Isquemia del órgano trasplantado

Enfermedades hemato-oncológicas

Bouza et al. Infect Dis Clin N Am 2007; 21 : 1033-1054

Diagnóstico

- **Ante la presencia de fiebre (T°> a 38°C) o foco clínico de infección debe realizarse:**

Anamnesis y examen físico, hemocultivos, urocultivo, cultivos de otras muestras y RX según clínica.
Evaluar infecciones asociadas a instrumentación (drenajes, catéteres, sondas, tubos endotraqueales, etc.) y cirugía.
Descartar infección o reactivación de infecciones oportunistas (CMV, VEB, *Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis jirovecii*).

Diagnóstico

- El diagnóstico de infección bacteriana es más difícil que en la población no Tx
- Los inmunosupresores reducen o enmascaran los signos y síntomas

Considerar que infecciones severas pueden cursar sin fiebre

- La cronología de la infección tiene un patrón característico en cada período posTx
- Cada tipo de Tx tiene su propio patrón de infecciones

Principales infecciones en los receptores de TOS

Trasplante	Infección más frecuente	Otras infecciones
Renal	**Infección urinaria** •Baja •Pielonefritis	Bacteriemia primaria Neumonía
Hepático	**•Infección lecho quirúrgico** •Absceso hepático • Absceso intraabdominal • Peritonitis • Colangitis • Infección de la herida quirúrgica superficial y profunda	Neumonía Bacteriemia primaria Pielonefritis Colitis pseudomembranosa
Cardíaco	Neumonía	• Bacteriemia primaria, IU mediastinitis
Pulmonar	Neumonía	•Traqueobronquitis, sinusitis, bacteriemia primaria, IU, mediastinitis

Receptores de transplante renal

- La infección urinaria es la infección bacteriana más común (enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa y Cándida spp*.)
- Es la primera causa de bacteriemia
- La manifestación más frecuente es la bacteriuria asintomática
- La pielonefritis puede presentarse sin dolor solo fiebre y alteración de la función renal (técnica quirúrgica)
- Infecciones virales: BK ó JC
- Reactivación de TBC
- Más riesgo: altas dosis de corticoides, antecentes de tratamiento por rechazo, CMV y hepatitis C

Pediatric Transplantation 2017; 21: e12862

Receptores de Transplante hepático

- Las infecciones del lecho quirúrgico son las más frecuentes
  - Mayor riesgo de infecciones micóticas diseminadas
- Los bilomas intrahepáticos y las colecciones perihepáticas resultan de las complicaciones biliares (necrosis, estenosis y o fístula biliar) con o sin trombosis de la AH
  - La colangitis puede manifestarse sin dolor,

    solo con fiebre e ictericia
- La bacteriemia y la sepsis son complicaciones frecuentes de las infecciones abdominales
  - Frente a la presencia de fiebre o bacteriemia sin foco solicitar eco-doppler abdominal

Transplant Infectious Disease 2016;18:333-340

Receptores de Tx cardíaco

- La neumonía es la infección bacteriana más frecuente (gérmenes hospitalarios y extrahospitalarios)
- La mediastinitis bacteriana (*S.aureus y S.epidermidis, gram negativos)*
- Toxoplasmosis (quistes en miocardio del injerto)
- No mayor riesgo de endocarditis

Acad Emerg Med 2009; 942-948

Receptores de trasplante pulmonar

- Alta incidencia de infecciones bacterianas (por el acto quirúrgico hay ablación del reflejo de la tos)
- La neumonía predomina en las primeras semanas postx
- Mediastinis, infecciones micóticas invasivas neumonía por PCP y CMV
- La neumonía tardía (3-6 m) postrasplante puede ser una manifestación de bronquiolitis obliterante del injerto

Am J Transplant. 2004;4:384–389

Medidas de Prevención

Lavado de manos y protección de contactos
• Dieta para pacientes inmunosuprimidos
• Cuidado de piel y mucosas
• Quimioprofilaxis
• Inmunizaciones
• Disminuir la inmunosupresión

Inmunizaciones
Período post-trasplante

Vacunas	Post-trasplante	Serología
DPT o DPaT	Concluir el esquema si está incompleto Refuerzo C/10 años	No
Hepatitis B	Refuerzo con título < 10 UI/ml	Sí
HIB	Refuerzo en caso de PRP < 0.15 mg/l	Sí
Polio inanactivada	Concluir el esquema si está incompleto	No
Influenza	Anual	No
Hepatitis A	Sólo si la serología es (-)	Sí
Neumococo	Completar o iniciar el esquema (<2a conjugada, >5a polisacáridos, 2-5 a ambas) Refuerzo a los 3-5 años	No
Meningococo	Sí (si no recibió pre-trasplante)	No

Transplantation 2018:02: S72-80

Danzinger-Isakov L. Am J Transplantation 2013;13:311-17

Conclusiones

✓Las infecciones constituyen una de las principales causas de morbimortalidad

✓ Se requiere estudio exhaustivo del donante y del receptor para categorizar el riesgo de infección

✓En el paciente trasplantado debemos esperar presentaciones atípicas de cuadros comunes o enfermedades poco comunes

✓ La detección precoz de las infecciones oportunistas permite evitar la progresión hacia enfermedad

✓El razonamiento integral del paciente permitirá un adecuado diagnóstico y tratamiento

SAE
SOCIEDAD ARGENTINA DE EMERGENCIAS

Muchas Gracias

Tacrolimus (FK)
Interacciones medicamentosas

Aumentan ↑ Concentración de Tacrolimus	Eritromicina, Claritromicina Fluconazol, Itraconazol Ketoconazol Metilprednisolona Miconazol, Omeprazol
Disminuyen ↓ Concentración de Tacrolimus	Rifampicina Anticonvulsivantes
Potencian la toxicidad renal de Tacrolimus	Aminoglucosidos, AnfoB Aciclovir, AINE, Ciclosporina, Cisplatino, TMP-SMX, Inhibidores de la enzima convertidora de angitensina

Drugs 2010:70(8):965-981

Ciclosporina
Interacciones medicamentosas

Aumenta ↑ Concentración de Ciclosporina	Eritromicina, Claritromicina, Azitromicina, Fluconazol, Itraconazol Ketoconazol
Disminuye ↓ Concentración de Cicloporina	Rifampicina
Potencian la toxicidad renal de Ciclosporina	Aminoglucosidos, AnfoB Vancomicina, Cotrimixazol,

Drugs 2010:70(8):965-981

Periodo post trasplante
Infección por EBV

•EBV puede ser transmitido a través del injerto provocando infección primaria
•Puede reactivarse
•Puede ocasionar un sindrome mononucleosiforme o enfermedad linfoproliferativa post trasplante (PTLD)

Factores de riesgo	
PTLD temprano	**PTLD tardío**
•Primoinfección EBV (D+R-) •Menores de 5 años •Tipo de órgano trasplantado •Enfermedad por CMV previa •Gamaglobulina antilinfocito	•Tiempo de inmunosupresión •Tipo de órgano trasplantado •Edad

• El uso de antivirales y gammaglobulina es controvertido
•Se recomienda disminuir la IS
• Tto Atc monoclonales anti CD20

Am J Transplant 2015;15:2665-2673