



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA**

**MICROORGANISMOS RELACIONADOS CON INFECCIONES EN EL PERIODO  
POSTRASPLANTE.**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO  
DE LICENCIADO EN TECNOLOGÍA MÉDICA**

**AUTORA: CATALINA PIÑA BARAHONA  
PROFESORA GUÍA: TM. Mg. PAULINA ABACA CASTILLO**

**TALCA, CHILE  
2021**

## CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2022



## DEDICATORIA

*A mis padres: Viviana Barahona Lizana, Luis Piña Galaz quienes siempre me otorgaron las herramientas necesarias y el apoyo incondicional para convertirme en la persona que soy. A mis amigos que me apoyaron y ayudaron en mi etapa universitaria.*

## TABLA DE CONTENIDOS

<b>RESUMEN</b> .....	7
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	8
<b>OBJETIVOS</b> .....	10
1.-Objetivo general .....	10
2.-Objetivos específicos .....	10
<b>METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA Y ORGANIZACIÓN INVESTIGACIÓN</b> .....	11
<b>MARCO TEORICO</b> .....	12
<b>1.- INTRODUCCIÓN A LAS INFECCIONES</b> .....	12
<b>1.1 Qué son las infecciones</b> .....	12
<b>1.2 Infecciones postrasplantes</b> .....	13
1.2.1. Factores de riesgo .....	13
1.2.2. Periodos postrasplantes .....	15
1.2.3. Infecciones según trasplante .....	17
<b>1.3 IAAS en paciente receptor de trasplante</b> .....	22
1.3.1. Infecciones asociadas a atención en salud en trasplante de precursores hematopoyéticos .....	25
<b>2.- PRINCIPALES AGENTES CAUSALES DE INFECCIONES POSTRASPLANTE</b> .....	27
<b>2.1 Rol de citomegalovirus (CMV) en infecciones en pacientes trasplantados</b> .....	27
2.1.1. Citomegalovirus .....	27
2.1.2. Epidemiología .....	30
2.1.3. Infección por Citomegalovirus .....	31
2.1.4. Profilaxis y tratamiento .....	34
2.1.5. Diagnóstico .....	39
<b>2.2 Agentes fúngicos involucrados en infecciones postrasplantes</b> .....	40
2.2.1 Generalidades .....	40
2.2.2 Agentes micóticos más comunes .....	45
2.2.3 Diagnóstico .....	50
2.2.4 Profilaxis y tratamiento en infecciones fúngicas postrasplante .....	53
2.2.5 Epidemiología .....	55
<b>2.3 Bacterias en el postrasplante</b> .....	57
2.3.1 Epidemiología .....	57
<b>CONCLUSIONES</b> .....	60
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	61

## ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
<b>1.2 Infecciones postrasplantes</b>	
<b>Tabla N°1.-</b> Infecciones asociadas a etapas postrasplante de órgano sólido .....	16
<b>Tabla N°2.-</b> Terapias para prevención y tratamiento de agentes infecciosos .....	17
<b>1.3 Infecciones nosocomiales en paciente receptor de trasplante</b>	
<b>Tabla N°3.-</b> Infecciones quirúrgicas frecuentes según tipo de trasplante .....	24
<b>Tabla N°4:</b> Riesgo de infección en receptor de un TPH .....	26
<b>2.1 Rol de Citomegalovirus (CMV) en infecciones en pacientes trasplantados</b>	
<b>2.1.3 Infección por Citomegalovirus</b>	
<b>Tabla N°5.-</b> CMV agente causal de infección en distintos tipos de trasplantes .....	33
<b>2.1.4. Profilaxis</b>	
<b>Tabla N°6.-</b> Resumen de estrategias de profilaxis anticitomegalovirus .....	36
<b>Tabla N°7.-</b> Recomendaciones para el trasplante renal .....	37
<b>2.2 Agentes fúngicos involucrados en infecciones postrasplantes</b>	
<b>2.2.2 Agentes micóticos más comunes</b>	
<b>Tabla N°8.-</b> Formas clínicas de presentación de infección aspergilar .....	48
<b>2.2.3 Diagnóstico</b>	
<b>Tabla N°9.-</b> Grados de certeza diagnóstica de IFI .....	50
<b>2.2.4 Profilaxis en infecciones fúngicas postrasplante</b>	
<b>Tabla N°10.-</b> Tratamiento de infecciones fúngicas .....	55
<b>2.3 Bacterias en el postrasplante.</b>	
<b>2.3.1 Epidemiología</b>	
<b>Tabla N°11.</b> Microorganismos aislados según tipo de infección .....	58

## INDICE DE FIGURAS

	Pág.
<b>1.2 Infecciones postrasplantes</b>	
<b>Figura N°1.-</b> Factores de riesgo para infecciones postrasplantes .....	14
<b>1.3 Infecciones nosocomiales en paciente receptor de trasplante</b>	
<b>Figura N°2.-</b> Factores de riesgo bacteriemia .....	23
<b>2.1 Rol de Citomegalovirus (CMV) en infecciones en pacientes trasplantados</b>	
<b>2.1.1 Citomegalovirus.</b>	
<b>Figura N°3.-</b> Estructura CMV .....	28
<b>Figura N°4.-</b> Evasión inmune del CMV .....	29
<b>Figura N°5 .-</b> Resumen de los mecanismos de evasión del CMV .....	30
<b>2.1.4. Profilaxis</b>	
<b>Figura N°6 .-</b> Algoritmo de decisión y tratamiento de la sospecha de infección/ enfermedad por Citomegalovirus resistente .....	38
<b>2.2 Agentes fúngicos involucrados en infecciones postrasplantes</b>	
<b>2.2.1 Generalidades</b>	
<b>Figura. N°7.-</b> Ciclo biológico del hierro .....	42
<b>Figura N°8.-</b> Mecanismos de captación fúngica del hierro .....	43
<b>Figura N°9.-</b> Mecanismos de resistencia a azoles .....	44
<b>2.2.2 Agentes micóticos más comunes</b>	
<b>Figura N°10.-</b> Estructura de <i>Aspergillus</i> .....	47
<b>2.2.3 Diagnóstico</b>	
<b>Figura N°11.-</b> Esquema diagnóstico de IFI en un laboratorio de micología .....	51
<b>Figura N°12.-</b> Técnicas utilizadas para el diagnóstico fúngico .....	53

## RESUMEN

Un procedimiento de trasplante tanto de órgano sólido (TOS) como de precursores hematopoyéticos (TPH), es una cirugía mayor que puede desarrollar infecciones debido al alto nivel de inmunosupresión y neutropenia al que se encuentran sometidos los pacientes en el postrasplante. Suelen desarrollarse predominantemente durante el primer mes luego de la cirugía y en su mayoría suelen ser infecciones asociadas a la atención de salud (IAAS), relacionadas a una gran morbimortalidad postrasplante.

Diversas fuentes bibliográficas dejan en evidencia el incremento en la incidencia de múltiples microorganismos causantes del desarrollo de infecciones postrasplante. Los principales agentes causales de estas infecciones suelen ser enterobacterias multirresistentes Gram negativo en el primer mes postrasplante, y dentro de los meses siguientes las infecciones víricas y fúngicas toman una gran importancia, siendo Citomegalovirus el principal agente infeccioso. Hongos como *Aspergillus spp.*, *Candida spp.* y *Fusarium spp.* también juegan un rol importante colonizando a través de sus esporas heridas e instrumentos clínicos.

Se estima que como método preventivo para infecciones postrasplante se puedan utilizar medidas como la profilaxis universal, además de un control de tratamiento de antibióticos, manejo de normas y control de IAAS. Así mismo, se propone que debe existir un perfeccionamiento en la detección de estas infecciones, con pruebas que permitan realizar un diagnóstico oportuno, de manera tal que se puedan establecer medidas profilácticas más dirigidas.

**Palabras clave:** Trasplante, Citomegalovirus, Hongos, Enterobacterias, IAAS.

## INTRODUCCIÓN

Dentro del área de la salud, el campo de la medicina ha demostrado grandes avances en las últimas décadas, de la misma forma, la medicina del trasplante ha demostrado que un órgano trasplantado mejora de manera gradual su funcionalidad a la hora de responder las demandas del organismo para mantener el equilibrio interno que permite la vida de un ser humano. Para que esto se cumpla, los médicos y profesionales de la salud han trabajado arduamente enfocándose en el control de las complicaciones producidas, como las infecciones, a causa del estado inmunodeprimido que suele acompañar a un paciente trasplantado.

Se reconoce a la infección como un factor negativo que se presenta a corto y mediano plazo de manera importante en un trasplante, ya sea de órgano sólido o de precursores hematopoyéticos. Dicha infección puede ser causada por diferentes agentes patógenos. En esta destacan microorganismos que son recurrentes a la hora de desarrollar un cuadro infeccioso como, por ejemplo, citomegalovirus (CMV), *Aspergillus spp*, y *Staphylococcus spp*.

Cada organismo se comporta y reacciona de manera diferente ante distintos escenarios, de manera que cada paciente trasplantado presentará ciertas características que le otorgaran un riesgo individualizado ante el tipo de trasplante al que sea sometido. Tanto el trasplante de órgano sólido (TOS) como el trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) presentan sus propios riesgos, además de los compartidos. Es por esto por lo que la profilaxis indicada para tratamiento de infecciones debe estar ajustada al estado vital del paciente y a la terapia inmunosupresora administrada.

Dentro de las circunstancias que pueden generar infecciones asociadas a un procedimiento de replantación de algún órgano encontramos: las complicaciones acumuladas de la patología de base que afecta al receptor, las derivadas del procedimiento quirúrgico y las asociadas al tratamiento con inmunosupresores que se administra con el fin de evitar el

rechazo de trasplante. A su vez, se reconoce al tejido trasplantado como un factor determinante en el tipo y localización de las posibles infecciones a desarrollar, así como también al tiempo que tarde la cirugía, tipo de cirugía y de anastomosis a utilizar.

En el área de la medicina de trasplante, un actor principal para su estudio y avance es el laboratorio de microbiología clínica. Cada institución autorizada para este tipo de procedimiento además de contar con profesionales capacitados para lograr la formación de un equipo multidisciplinario. El área de microbiología cumple un rol fundamental tanto en el diagnóstico como en el tratamiento y seguimiento de pacientes trasplantados, además de ser una parte central para la prevención de las complicaciones infecciosas. Es fundamental que el laboratorio cuente con implementación, equipamiento de alta tecnología y automatización para pruebas de diagnóstico rápido con un adecuado control de calidad.

Conocer cómo se manifiestan las infecciones postrasplantes, sus principales agentes causantes y su incidencia en la población humana es fundamental para poder prevenirlas, controlarlas y tratarlas. Estas variables representan una preocupación permanente dentro del proceso de un trasplante debido a que en conjunto con el rechazo del tejido trasplantado son la causa de fracaso del procedimiento y según el microorganismo que afecte al paciente corresponderá la terapia que se administre para el control. No es lo mismo tratar una infección por una bacteria o virus, que tratar una infección por hongos, cada microorganismo tiene un mecanismo de acción y tratamiento distinto, es por esto por lo que estudiar las infecciones postrasplantes se vuelve fundamental dentro de la clínica y el área de la medicina del trasplante.

## **OBJETIVOS**

### **1.- Objetivo general**

Identificar cuáles son los principales microorganismos que actúan como agentes causales de infecciones en pacientes trasplantados.

### **2.- Objetivos específicos**

2.1 Describir las principales características de los microorganismos involucrados en infecciones postrasplantes

2.2 Nombrar técnicas diagnósticas de agentes causales de infección en el postrasplante

2.3. Informar sobre la epidemiología de infecciones asociadas a atención en salud (IAAS) en pacientes trasplantados.

2.4. Mencionar las principales terapias de tratamiento y profilácticas en infecciones postrasplantes.

## METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA Y ORGANIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN

Para la realización de este proyecto de memoria se recurrió a la búsqueda de información en la base de datos de la página web ELSEVIER (<https://www.elsevier.es/es-publicaciones>), en la cual se buscó publicaciones pertenecientes a los años 2015-2020 en una primera instancia, bajo los conceptos: infecciones postrasplantes, citomegalovirus, infecciones asociadas a la atención en salud, trasplantes, agentes infecciosos, microbiología clínica, *Aspergillus*, entre otros. Una vez seleccionadas las publicaciones relevantes para este proyecto, se prosiguió a buscar en la bibliografía de estas publicaciones en las que se basaron y que fueran pertinentes al tema que aborda el proyecto de memoria. En una tercera instancia se realizó una búsqueda en la misma base de datos, pero esta vez de publicaciones hechas entre los años 2000-2015 para una comparación de información obtenida. Complementariamente se recurrió a páginas web que abordaran conceptos generales de la microbiología a manera introductoria al tema, siempre manteniendo los conceptos claves ya antes mencionados. Una vez recolectada la información se organizó del tema más general, desglosando la información, hasta lo más fundamental.

## MARCO TEÓRICO

### 1.- INTRODUCCIÓN A LAS INFECCIONES

#### 1.1 Qué son las infecciones

Distintos agentes como hongos, virus y bacterias se encuentran dentro de los microorganismos que conforman la vida microscópica en abundancia, pero solo una pequeña fracción corresponden a especies infecciosas que invaden a un hospedero, se multiplican y causan complicaciones como, por ejemplo, enfermedades en los seres humanos(1)(2). La capacidad que tenga un microorganismo de vivir como un compañero inofensivo o de invadir causando enfermedades dependerá del estado inmunológico del hospedero. Muchos de ellos viven sobre la piel, en la boca, en las vías respiratorias altas, en el intestino y en los genitales (en especial en la vagina) sin causar enfermedades(1)(3).

Los procesos infecciosos se manifiestan con síntomas como fiebre, pulso y respiración acelerada y, pueden responder tanto al orden localizado como sistémico(1), en otras palabras, cuando solo una parte del organismo específica se ve afectada por una infección esta recibe la denominación localizada, al contrario, si es multiorgánica o en todo el cuerpo se denominará sistémica. Estas últimas pueden agravarse con consecuencias mortales, tal es el caso de septicemia o shock séptico(1)(3).

Algunos microorganismos pueden transmitirse de persona a persona. Algunos son transmitidos por insectos u otros animales. Y pueden contagiar a otras personas consumiendo alimentos o agua contaminada o estando expuesto a organismos en el medio ambiente(2). Los microorganismos también pueden adherirse a dispositivos médicos (como catéteres, prótesis y válvulas cardíacas artificiales) que se colocan en el cuerpo. Estos microorganismos pueden estar presentes en los dispositivos en el momento en que se implantan, si se han contaminado de forma accidental. O bien, microorganismos infecciosos procedentes de otro lugar pueden diseminarse a través del torrente sanguíneo y alcanzar y alojarse en un dispositivo ya implantado(3). Ya que el material implantado es inerte no cuenta con defensas

naturales, por lo que es sencillo para los microorganismos proliferar en él y diseminarse, causando así enfermedad(2).

La invasión, por lo general inicia con la adhesión del microorganismo a las células del hospedador, esto les permite establecer una base para comenzar la invasión de tejidos, lo que suele venir de la mano con producción de toxinas, enzimas y resistencia frente a antimicrobianos como parte de los mecanismos de defensa frente a la respuesta del sistema inmune. Los microorganismos tienen diferentes maneras de bloquear la respuesta del sistema inmune, ya sea interfiriendo en la producción de anticuerpos y linfocitos T, desarrollar capsulas que impiden su opsonización y fagocitosis, produciendo toxinas y desarrollando biofilm que les permite adherirse a materiales inertes(1)(2)(3).

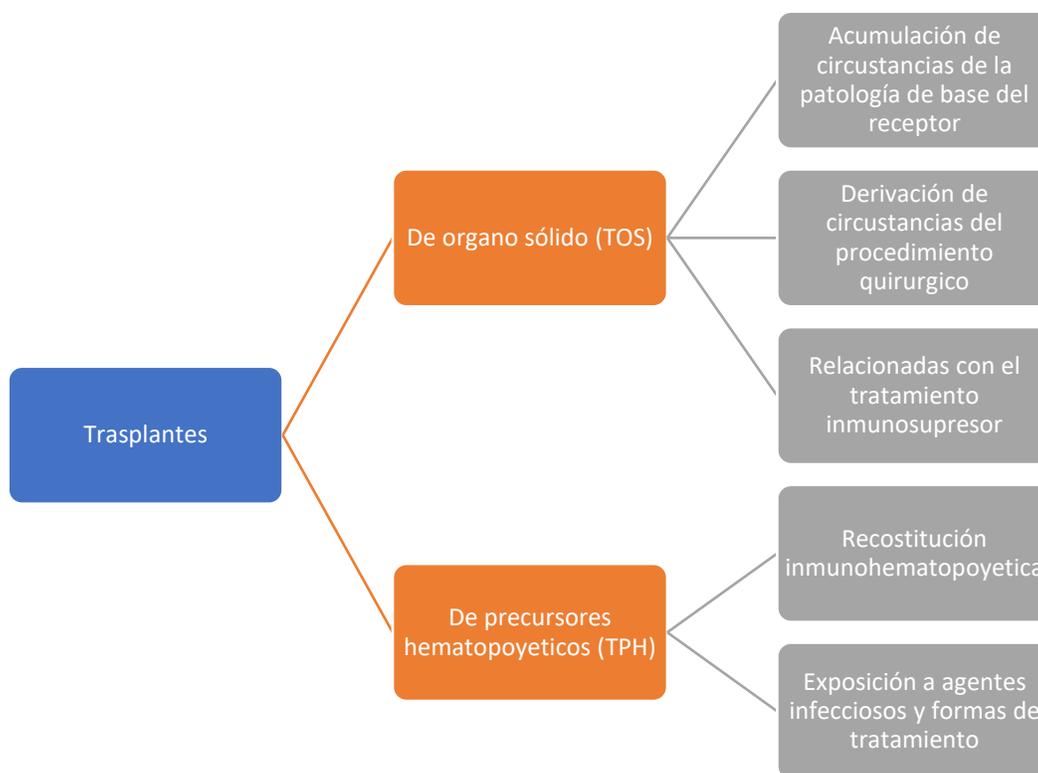
## 1.2 Infecciones postrasplantes

En el último tiempo la medicina del trasplante ha contado con avances importantes y es observado que la funcionalidad de un órgano trasplantado mejora progresivamente, sin embargo, las infecciones continúan siendo unos de los principales factores negativos, a pesar de los avances tanto en el diagnóstico como tratamiento(4)(5)(6).

### **1.2.1. Factores de riesgo**

Los factores de riesgo para el desarrollo de una infección en pacientes trasplantado dependerán de la naturaleza del trasplante realizado, ya sea trasplante de órgano sólido o de precursores hematopoyéticos. En este marco, en el receptor de un trasplante de órgano sólido (TOS) se combinan tres circunstancias que le hacen especialmente susceptible al desarrollo de complicaciones infecciosas: a) las acumuladas por la patología de base del receptor, b) las derivadas del procedimiento quirúrgico y requerimientos asistenciales, y c) las relacionadas con el tratamiento inmunosupresor(4).

Por otro lado, los factores de riesgo asociados al trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) son reconstitución inmunoematopoyética, exposición a agentes infecciosos y formas de tratamiento(4). Estos puntos son críticos cuando se habla de postrasplante inmediato, donde el riesgo de infecciones asociadas a la atención en salud y dosis de terapia inmunosupresora alcanzan su punto más alto, además de considerar que complicaciones vinculadas a la enfermedad de base todavía están presentes. Cabe señalar que cada paciente presenta características propias, por lo que los riesgos de contraer infecciones serán individualizados, y a la vez dependiente del órgano trasplantado. Esto es un factor determinante en el tipo y localización de las posibles infecciones. En la figura N°1 se resumen los posibles factores de riesgo para desarrollar infecciones según trasplantes mencionados.



**Figura N°1.- Factores de riesgo para infecciones postrasplantes.** Los distintos tipos de trasplantes poseen factores de riesgos asociados al desarrollo de agentes infecciosos que pueden causar complicaciones posteriores al procedimiento. Fuente: Elaboración propia

Piña, C. (2020)

### 1.2.2. Periodos postrasplantes

La infección en el paciente con trasplante de órgano sólido sigue un calendario bien definido, independientemente del tipo de trasplante (renal, cardíaco, hepático, etc.). En este calendario se pueden diferenciar 3 períodos (temprano, intermedio y tardío), caracterizados por la influencia que tienen en cada momento los factores quirúrgicos, el grado de inmunodepresión y la intensidad de la exposición ambiental(5). Las primeras cuatro semanas postrasplantes, donde suelen predominar las infecciones bacterianas piógenas y por levaduras (infección de la herida quirúrgica, neumonía, bacteriemia, infección urinaria, etc.). Con alguna excepción las infecciones víricas y por hongos filamentosos están ausentes(6). De los dos a seis meses viene el periodo de máxima inmunosupresión que puede causarse por rechazo crónico, en este periodo las infecciones por citomegalovirus (CMV), virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC), *Aspergillus spp.*, entre otros, son un ejemplo típico de este período, mientras que las infecciones por *Listeria spp.* o *Nocardia spp.* son las expresiones bacterianas que se presentan(5)(6). Sobre los seis meses post trasplante se puede observar un periodo de moderada inmunosupresión.

En los trasplantes de precursores hematopoyéticos (TPH), los trasplantes autólogos presentan menor frecuencia de infección que los alogénicos donde el donante no emparentado tiene mayor riesgo de infecciones que donantes familiares(4). El órgano donante y los productores hemáticos transfundidos pueden ser la fuente infecciosa, especialmente vírica, y los mecanismos de defensa estarán disminuidos por el mal estado del paciente antes del trasplante (neutropenia, linfopenia, trombocitopenia, entre otras).

La mayor parte de las infecciones bacterianas se acumulan en el primer mes del trasplante, coincidiendo con la exposición intrahospitalaria. Durante el segundo y sexto mes, la fase de mayor inmunodepresión las infecciones bacterianas ocupan el segundo lugar tras las víricas y aparecen las bacterias oportunistas(5). Solo cuando el tejido que ha sido trasplantado se encuentra en estado de normofuncionamiento y el paciente se encuentra con dosis mínimas de inmunodepresión, estas cifras bacterianas se pueden asemejar a las de la

población sana. En la tabla N°1 se ejemplifican posibles infecciones correspondientes a las distintas etapas postrasplante de un órgano sólido.

**Tabla N°1.- Infecciones asociadas a etapas postrasplante de órgano sólido.** Diversos agentes infecciosos pueden ejercer su acción en los distintos periodos postrasplante. En la primera etapa suelen predominar infecciones de tipo bacterianas mientras que en la etapa de máxima inmunosupresión es más común infecciones por agentes como citomegalovirus.

Fuente: Elaboración propia Piña, C. (2020)

Etapas	Implicancia	Ejemplos agentes causales de infección
<p><b>Etapa 1</b> Primeras 4 semanas</p>	<p>Complicación quirúrgica e instrumental y postoperatorio</p>	<p><i>Staphylococcus spp, Enterococcus spp, Enterobacterias y Pseudomonas aeruginosa, Candida spp, Aspergillus spp, VHS, HHV-6</i></p>
<p><b>Etapa 2</b> Máxima inmunosupresión (2-6 meses)</p>	<p>Rechazo crónico</p>	<p><i>Listeria spp., Legionella spp., Nocardia spp., Mycobacterium spp, Pneumocystis spp., Aspergillus spp., Cryptococcus spp., Toxoplasma, Leishmania, CMV, HHV-6, VHC</i></p>
<p><b>Etapa 3</b> Moderada inmunosupresión (&gt;6 meses)</p>		<p>Infección bacteriana y fúngica común, al igual parasitaria y VHC (trasplantados hepáticos por hepatitis crónicas son el caso más grave), VHB, VEB, VVZ</p>
<p>VHS: virus herpes simple; HHV-6: virus herpes humano 6; CMV: Citomegalovirus; VHC: virus hepatitis C; VHB: virus hepatitis B; VEB: virus Epstein-barr; VVZ: virus varicela zóster</p>		

### 1.2.3 Infecciones según trasplante

Tomando como ejemplo las infecciones bacterianas de pacientes que han sufrido un trasplante hepático, podemos clasificar dichas infecciones en cuatro grupos: a) la técnica quirúrgica (herida quirúrgica, absceso, peritonitis y colangitis), b) hospitalización prolongada (neumonía, bacteriemia e infección urinaria), c) inmunodepresión (*Listeria monocytogenes*, *Nocardia spp*, *Legionella spp*, *Salmonella spp*), y d) adquiridas de la comunidad (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, entre otros)(5)(6).

En casos donde se desconoce la etiología de una infección y hay sospecha que la causa sea bacteriana pero la situación del paciente es grave, se debe iniciar un tratamiento empírico con una toma de muestra previa para realizar un diagnóstico microbiológico. Si es cuadro infeccioso indica una neumonía intrahospitalaria se utiliza la asociación de cefepime (2g/8h), levofloxacino (500 mg/12h) por vía intravenosa y vancomicina 1g/12h) por vía intravenosa. Para la infección intraabdominal las pautas más aconsejadas son la asociación de piperacilina-tazobactam (4/0.5g/8h) y metronidazol (500,g/6h), ambos por vía intravenosa(5).

Otro tejido que puede ser trasplantado es el tejido renal, en este el mantenimiento del funcionamiento de aloinjerto renal requiere inmunosupresión de los receptores del trasplante, lo que los hace más propensos a infecciones frecuentes y oportunistas, en especial durante el primer año después del trasplante(5)(7). Si existe sospecha de un tipo de infección, los pacientes trasplantados deben ser tratados hasta que exista la certeza de que la infección se ha erradicado. Como la prevalencia de los microorganismos resistentes a la profilaxis antiinfecciosa va en aumento, se ha dificultado el espacio del diagnóstico y tratamiento precoz de los pacientes inmunosuprimidos. La primera medida preventiva consiste en adoptar una norma universal, que incluya la detección eficaz de donantes respecto a la exposición a algunos agentes infecciosos latentes, como CMV, VEB, el virus de herpes simple (VHS) y el virus BK, que podrían reactivarse en un huésped inmunodeprimido(7). Para evitar y reducir el riesgo de una potencial infección en el periodo postrasplante se utiliza

una profilaxis antimicrobiana en los receptores de trasplantes renales frente a organismos aislados con más frecuencia. Actualmente, las mejores prácticas indican la profilaxis universal con antivíricos y antifúngico que comienzan en el momento del trasplante o inmediatamente después(5)(8).

Hay que tener en consideración que los antivíricos no matan ni reducen los virus latentes que se encuentran presentes en el tejido que fue donado o en el receptor antes del trasplante(8). Los antivíricos prescritos con más frecuencia son ganciclovir y valganciclovir (ver tabla N°2) que son eficaces para prevenir la infección por CMV de nueva aparición y para reducir las infecciones por VHS, VZV, herpesvirus humano (HHV)-6 y HHV-7, y EBV(7)(8). El estado inmunitario del paciente y las dosis del tratamiento inmunosupresor son factores determinantes de la duración de la terapia profiláctica. Si un paciente desarrolla CMV durante el primer año tras trasplante, es posible que el médico deba considerar la posibilidad de reducir el régimen de inmunosupresión del paciente a los niveles más bajos posibles mientras se conserve la función del aloinjerto(7).

Cuando se hace referencia a trasplantes pulmonares, el factor profilaxis es eficaz para la prevención de infecciones microbianas. Esta profilaxis generalmente se hace con anfotericina B nebulizada, de administración domiciliaria, contra infección por *Aspergillus spp*(9). Para este fin se utilizan aparatos nebulizadores, que son dispositivos para la administración de un fármaco a través de la vía respiratoria mediante aerosoles, estos equipos podrían ser una fuente potencial de infecciones con contaminación microbiana, como demostró un estudio: la adhesión de los pacientes al protocolo de limpieza y desinfección fue bajo, del 39%. Tras estos hallazgos se intensificó la educación del paciente con relación al cuidado del dispositivo de nebulización(9)(10). Esto destaca la magnitud del problema de la infección nosocomial asociada a dispositivos y a la poca vigilancia a la que se someten. Es necesario considerar la estandarización de mecanismos apropiados para que los pacientes aprendan la desinfección de los nebulizadores, especialmente en pacientes inmunológicamente comprometidos por trasplantes pulmonares.

**Tabla N°2.- Terapias para prevención y tratamiento de agentes infecciosos.** Algunos antimicrobianos utilizados para prevenir y tratar agentes infecciosos pueden tener efectos indirectos que condicionen un riesgo añadido de infecciones. Fuente: Elaboración propia  
Piña, C. (2020)

Terapia	Efecto
Ganciclovir, Valganciclovir, Cotrimoxazol	Infección por CMV, producen neutropenia, riesgo infección bacteriana y fúngica
Inmunoglobulinas	Retraso en la reconstitución de la inmunidad humoral
Fluconazol	Disminuye infección por <i>Candida albicans</i> y <i>Candida tropicalis</i> , pero favorece la sobreinfección por <i>Candida glabrata</i> y <i>Candida krusei</i>
Hemoterapia	Potencial fuente de infección fundamentalmente vírica (VIH, HTLV I, HTLV II, parvovirus, CMV)
VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; HTLV: virus linfotrópico de células T humanas; CMV: Citomegalovirus.	

La selección y preparación del candidato a trasplante desde el punto de vista infeccioso es una actividad imprescindible, busca evaluar el diagnóstico y tratamiento de infecciones activas del candidato, las decisiones sobre la aceptación o exclusión al procedimiento, e identificar factores de riesgo para el desarrollo de infecciones postrasplante. Como se ha hecho referencia anteriormente la infección y colonización por bacterias multirresistentes causa graves complicaciones en algunas unidades de trasplante y es un fenómeno en aumento(6). Por otro lado, se debe realizar una investigación microbiológica en el donante, la cual busca; a) descartar la presencia de agentes infecciosos transmisibles que comprometan la viabilidad del injerto o la evolución normal del trasplantado, b) predecir las posibles complicaciones que puedan surgir en el receptor, c) seleccionar el candidato más idóneo para el éxito del trasplante, y d) incrementar la disponibilidad de órganos con las máximas garantías de seguridad pero sin descartar órganos innecesariamente(4).

Las infecciones no solo pueden ser bacterianas o víricas, sino que también, en la clínica podemos encontrar infecciones fúngicas y parasitarias. La colonización de microorganismos en cualquier momento postrasplante, junto con el rechazo crónico al tejido implantado es uno de los principales factores de riesgo que tiene un procedimiento de trasplante, las infecciones invasivas por mohos, fundamentalmente por *Aspergillus spp.*, suponen más del 10% de las complicaciones infecciosas en el trasplante pulmonar. Suelen tener una presentación bimodal: precoces principalmente invadiendo la vía aérea, y tardías, más frecuentemente localizadas en el pulmón o diseminadas(11). Una causa importante de morbimortalidad en trasplantes pulmonares (TP) son las infecciones por hongos(9)(10).

La población trasplantada cumple todos los factores de riesgo de infección fúngica invasiva, siendo un factor clave para desarrollarla el grado y la duración de la neutropenia(6). Existe una gran variabilidad entre los hongos que pueden afectar al paciente trasplantados, entre ellos la candidiasis (con su cambio de espectro hacia especies con resistencia asociada), la criptococosis, la infección por *Pneumocystis jiroveci*, las micosis endémicas asociadas a la globalización, o los hongos filamentosos poco habituales, pero de difícil tratamiento (mucorales, *Scedosporium*, *Fusarium spp.*, etc.)(5)(6).

En la naturaleza, los conidios de los mohos se pueden dispersar fácilmente como aerosoles y ser inhaladas en condiciones normales pero eliminadas con el buen funcionamiento de la barrera protectora en pulmones. La mayor susceptibilidad a las infecciones por hongos de los receptores de TP se producen como consecuencia de la continua exposición ambiental a las esporas o conidias y a la incapacidad del injerto para su adecuada eliminación como consecuencia de los cambios posquirúrgicos que se producen en el pulmón(11). También, como se ha hecho referencia anteriormente, se conocen como factores de riesgo la colonización pre y postrasplante, en el caso de afecciones pulmonares se considera especialmente frecuente en los pacientes con fibrosis quística, el trasplante unilateral, la exposición ambiental como consecuencia de obras de remodelación, la bronquiolitis obliterante y la infección por citomegalovirus (CMV)(12).

Es importante destacar que pacientes trasplantados cumplen los criterios de riesgo para desencadenar una infección bacteriana que puede transmitirse por el órgano trasplantado, por adquisición intrahospitalaria o de la comunidad, o de la reactivación de las infecciones latentes, mencionar que la morbilidad y mortalidad es alta. Son muchos los patógenos nosocomiales que pueden causar infección e interferencia grave en la terapéutica. Especial mención merecen *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, *Enterococcus spp.* resistente a la vancomicina y *Pseudomonas aeruginosa* resistente a las carbapenémicos(4)(5)(6).

En situaciones postrasplante, la fiebre puede ser un factor indicativo para diferenciar si se trata de una infección o de un rechazo al tejido trasplantado. Una buena práctica ante la sospecha de infección es un paciente trasplantado sería la realización de dos hemocultivos seriados, cultivo de puntos de inserción de diferentes dispositivos que muestren señales de infección y de cualquier zona que sugiera esta posibilidad(4)(5). Cabe destacar que las muestras deben tomarse en las condiciones adecuadas con los materiales adecuados y con una correcta identificación para su procesamiento, esto debe ser verificado por el laboratorio de microbiología antes de comenzar con los procedimientos de identificación establecidos.

### 1.3 IAAS en paciente receptor de trasplante

Las infecciones que son más recurrentes en pacientes con trasplante de órgano sólido corresponden a las de origen bacterianas, generalmente durante el primer mes postrasplante. Infecciones relacionadas con la estancia hospitalaria comportan una gran morbilidad en ese periodo precoz. Suelen ser infecciones a menudo por microorganismos multirresistentes, destacando fundamentalmente enterobacterias Gram negativo, bacilos Gram negativo no fermentadores, *Enterococcus spp.* y *Staphylococcus spp.*(4)(5)(13).

#### **a.- Bacterias**

La incidencia de infección bacteriana en el postrasplante renal es de 23 casos por 100 trasplantes por año en Norteamérica(14), Entre los que desarrollan infecciones bacterianas en mayor número se encuentran los trasplantes renales, abdominales ya sea hígado, páncreas o intestino, y los trasplantes pulmonares. Para que se desarrolle una infección intrahospitalaria, los factores de riesgos relacionados a la cirugía, manipulación e implantación de injertos y al requerimiento de catéteres intravasculares, urinarios, intubación orotraqueal, relacionados con postoperatorio inicial toman gran relevancia(4). Dentro de las distintas expresiones de infecciones, la bacteriemia es la expresión más grave de la infección bacteriana(15), esta puede variar desde la ausencia de síntomas a sintomatología grave con complicaciones como shock séptico que amenaza la vida. En la figura N°2 se pueden observar los factores de riesgo relacionados con una bacteriemia. La bacteriemia cursa con una mortalidad que oscila entre el 3 y 33% en el trasplantado cardiaco, entre el 10 y el 27% en el hepático y entre el 2,5 y 11% en el trasplantado renal.(13).



**Figura N°2.- Factores de riesgo bacteriemia.** Se observan los diversos factores de riesgo que pueden llegar a desencadenar una bacteriemia la cual puede presentar grados de leve hasta una alta mortalidad según sea el caso. Fuente: Elaboración propia Piña, C. (2020)

## **b.- Hongos**

Los pacientes que son receptores de un trasplante de órgano sólido suelen presentar un riesgo elevado de desarrollar infección fúngica invasora, siendo *Candida spp.* el responsable de la mayoría de los casos(5). En los últimos años la incidencia de candidiasis invasora en el trasplante de órgano sólido se ha reducido notablemente (alrededor del 2%)(13). La incidencia variará según el órgano trasplantado.

La puerta de entrada para *Candida spp.* suele ser la intestinal con una colonización previa que está relacionada con los catéteres endovasculares y/o urinarios. La candidemia es la presentación más frecuente de las formas invasivas, y la mucocutánea, la orofaríngea y la vaginal son formas no invasivas muy frecuentes en pacientes hospitalizados(16). Otra infección que ocurre con frecuencia durante las hospitalizaciones es la causada por

*Aspergillus spp.*, se ha observado que esta ha aumentado su incidencia en periodos tardíos en pacientes inmunodeprimidos y posee una mortalidad elevada (alrededor del 50%)(13).

### c.- Virus

Las infecciones por virus respiratorios comunes como Rhinovirus (RV), metapneumovirus (MPV), adenovirus (ADV), parainfluenza (PIV), entre otros, son causantes de infección intrahospitalaria, a veces por transmisión intrahospitalaria ya sea por pacientes infectados o por personal sanitario, a partir de tejidos infectados, eliminación prolongada del virus o por reactivación de virus latente(4)(13). En la tabla N°3 se observan los principales agentes infecciosos en heridas quirúrgicas correspondientes a diversos tipos de trasplantes.

**Tabla N°3.- Infecciones quirúrgicas frecuentes según tipo de trasplante.** El porcentaje de mortalidad por infección bacteriana varía en cada tejido según agente microbiológico que lo afecte. Fuente: Elaboración propia Piña, C. (2020)

<i>Bacterias</i>	Tipo de trasplante
<i>Enterococcus spp</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	Hepático Mortalidad 10%
<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella spp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterobacter spp</i> Estafilococos coagulasa negativo <i>Acinetobacter spp</i> <i>Haemophilus influenzae</i>	Renal Mortalidad 4%
Bacilos Gram negativo	Páncreas
Cocáceas Gram positivo Bacilos Gram negativo <i>Candida spp</i>	Corazón Mortalidad 5%
Bacilos Gram negativo multirresistentes (Ej.: <i>P. aeruginosa</i> )	Pulmón

Existen medidas preventivas para evitar IAAS postrasplantes que varían según tipo de infección. Con respecto a las infecciones bacterianas, las medidas para prevenir la bacteriemia son las mismas que en pacientes hospitalizados no inmunodeprimidos como, por ejemplo, lavado de manos, uso de métodos de barrera y evitar la canalización femoral como acceso venoso central, antisepsia de la piel con clorhexidina y eliminación de todos los catéteres innecesarios(13) de manera de reducir drásticamente la incidencia de bacteriemia. Es recomendable hacer estudios de vigilancia para identificar colonización nasal por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) y, en caso de positividad, tratar con mupirocina tópica. Con esta medida se ha demostrado que la infección por este microorganismo se reduce significativamente, así como la tasa de bacteriemia(17).

No se ha reportado una recomendación absoluta en cuanto a la prevención de infecciones fúngicas en pacientes trasplantados. Con relación a los virus, se recomienda que en los pacientes seropositivos frente a virus herpes (VHS.1 y 2) y que no reciban profilaxis para CMV, y en los severamente inmunodeprimidos, pueda prevenirse la reactivación en periodo precoz con aciclovir al menos un mes(4)(13).

### **1.3.1. Infecciones asociadas a atención en salud en TPH**

Cuando hablamos de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) en ambas variables, es decir alogénico y autólogo, hay que tener presente una elevada incidencia de complicaciones infecciosas que constituyen una causa importante de morbimortalidad cuando es de donante no emparentado y de mortalidad precoz postrasplante en caso de ser autólogo. La incidencia y la prevalencia de infecciones intrahospitalarias en pacientes sometidos a un TPH no están bien establecidas. La mayoría de los estudios hacen referencia a la fase neutropénica(4)(5)(13).

La mayoría de los receptores de un trasplante de precursores hematopoyéticos presentan inmunosupresión causada por la enfermedad de base y el periodo de reconstitución inmunológica posterior al trasplante es muy variable y dependerá del tipo del trasplante, de la fuente de progenitores (sangre periférica o médula ósea), del régimen de

acondicionamiento, del grado de histocompatibilidad entre donante y receptor, de la presencia de EICH y de su tratamiento(13). Es por ello por lo que en trasplantes autólogos será mucho menor la incidencia de infecciones que en un trasplante alógeno(4). En la tabla N°4 se pueden apreciar los agentes infecciosos causantes de complicaciones de acuerdo con cada periodo postrasplante.

**Tabla N°4: Riesgo de infección en receptor de un TPH.** Los factores de riesgo relacionas con la infección son múltiples y pueden clasificarse en endógenos y exógenos. A partir del día de TPH (día 0) se distinguen tres fases evolutivas en las que predominan determinados tipos de infecciones. Fuente: Elaboración propia Piña, C. (2020)

Periodo	Días	Agentes infecciosos
<b>Neutropénico</b>	0-30 días postrasplante	Bacterias Gram positivo y negativo. Hongos como, por ejemplo, <i>Candida spp</i> , <i>Aspergillus spp</i> , <i>Fusarium spp</i> . Y virus como: VHS, VRS.
<b>Intermedio</b>	30-100 días postrasplante	Bacterias, CMV, VVZ, HHV-6, VRS, ADV, virus BK virus, <i>Aspergillus spp</i> , <i>P. jiroveci</i> .
<b>Tardío</b>	Más de 100 días postrasplante	Bacterias encapsuladas, <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>C. difficile</i> . Virus como VVZ, CMV, VRS. Y hongos como <i>Aspergillus spp</i> , <i>P. jiroveci</i> .

VHS: virus herpes simple; VRS: virus respiratorio sincitial; CMV: Citomegalovirus; VVZ: virus varicela zóster; HHV: virus herpes humano; ADV: Adenovirus.

No se han reportado medidas de prevención y control de infecciones que sean específicas y aplicables de manera universal en las unidades de trasplante, pero existen guías con recomendaciones ambientales y de medidas tanto para los pacientes como para los cuidadores y familiares, ejemplo de esto son recomendaciones como: uso de filtros HEPA, control y mantenimiento de los circuitos y depósitos de agua, limpieza correcta de superficies y equipos inanimados, lavado de manos y precauciones de aislamiento(16). Cabe destacar las medidas preventivas de inmunización activa, se recomienda la reinmunización de todos los pacientes, se recomienda la vacunación de los familiares y del personal sanitario(15).

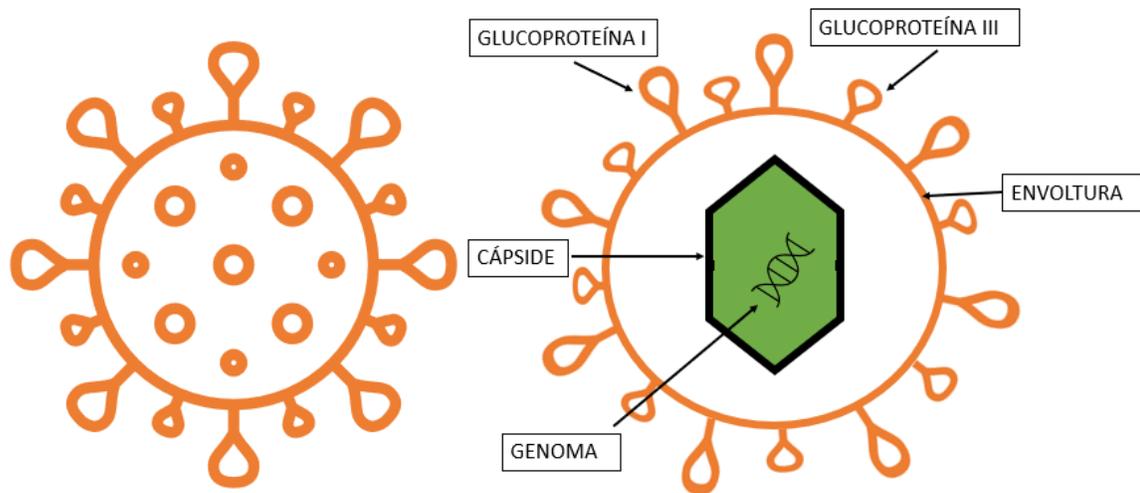
## 2.- PRINCIPALES AGENTES CAUSALES DE INFECCIONES POSTRASPLANTE

### 2.1 Rol de citomegalovirus (CMV) en infecciones en pacientes trasplantados

La infección causada por citomegalovirus (CMV) que en adultos sanos suele cursar de forma asintomática o como cuadro de mononucleosis, es una infección frecuente en pacientes trasplantados, suele aparecer en el primer trimestre posterior al trasplante realizado. La aparición luego del tercer mes suele ser consecuencia del uso de profilaxis en pacientes con alto riesgo, luego de los primeros doce meses postrasplante suele ser infrecuente y los mecanismos por los que se podría activar aún no están del todo claros. (18)(19)

#### 2.1.1 Citomegalovirus.

Citomegalovirus es un virus de amplia diseminación, con manifestaciones que van desde disfunción asintomática hasta severa de los órganos diana en pacientes inmunodeprimidos. (20)(21). CMV humano es un virus de DNA de doble hebra, miembro de la familia viral conocida como *Herpesviridae*, subfamilia *Betaherpesvirinae*, género *Cytomegalovirus*, especie herpesvirus-5 humano (HHV-5) (22). Infecta entre el 60% y 70% de los adultos de la cuarta década de vida en los países industrializados y cerca del 100% en los países emergentes como China, India y Brasil(22)(23). De los virus de la familia *Herpesviridae*, CMV alberga la mayor cantidad de genes dedicados a evadir la inmunidad innata y adaptativa del hospedero (23). En la fig. N°3 se puede observar la estructura de CMV.



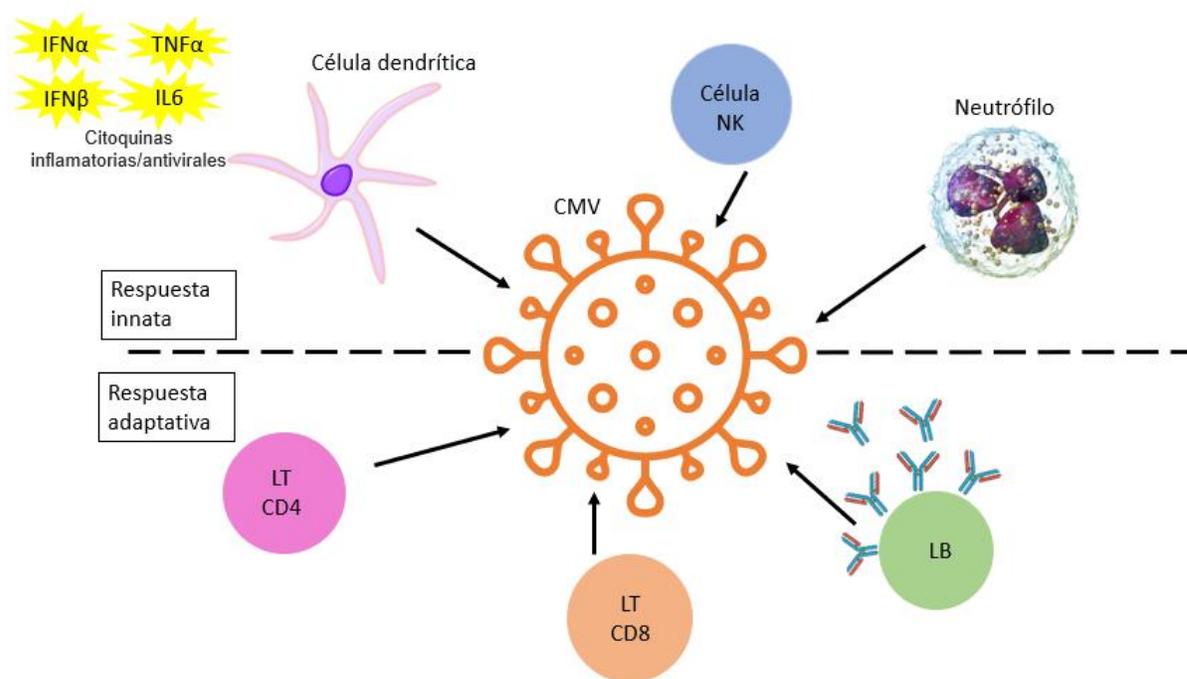
**Figura. N°3.- Estructura CMV.** Se observa de manera simplificada la estructura que posee un virus de la familia *Herpesviridae*. Fuente: Elaboración propia Piña, C. (2020)

CMV se replica dentro de las células endoteliales a un ritmo lento, expresa genes de una manera controlada temporalmente. La síntesis del genoma de DNA de doble hebra viral se produce en el núcleo de la célula huésped dentro de compartimientos de replicación viral especializados(22). Genes tempranos dentro de 0 a 4 horas después de la infección están involucrados en la regulación de la transcripción. Dentro de las 4 a 48 horas en la replicación del DNA viral. Genes tardíos se expresan en el resto de la infección hasta la salida viral y codifican proteínas estructurales. El virus utiliza la RNA polimerasa del hospedero para la transcripción de sus genes(23).

Posterior a la infección CMV a menudo permanece latente, pero puede reactivarse en cualquier momento, es decir, representa una carga de por vida de la vigilancia de las células T antigénicas y la disfunción inmunológica. Una vez que el CMV se transmite y la infección primaria desaparece, el virus permanece inactivo en las células mieloides. La replicación y reactivación vitales están contenidas principalmente por la inmunidad de células T citotóxicas. Sin embargo, cuando se produce la reactivación, los viriones se liberan en el

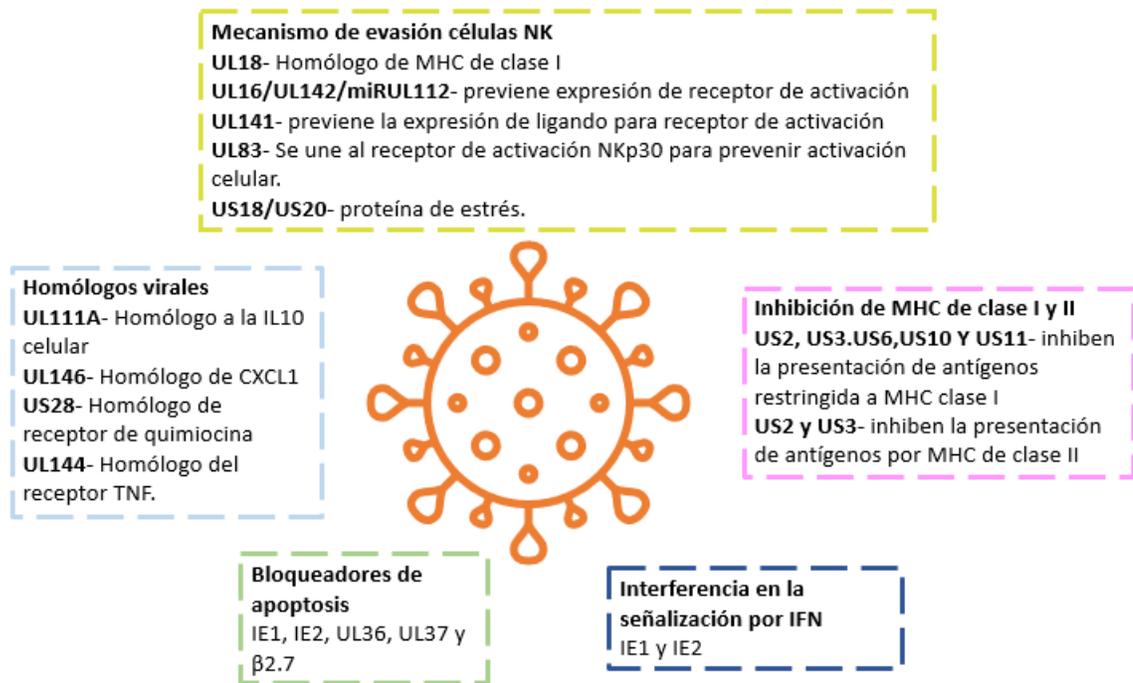
torrente sanguíneo y otros fluidos corporales, lo que lleva a la presencia de síntomas, predominantemente en pacientes inmunodeprimidos. (24)(25)(26).

El control inmunológico de CMV en el hospedero inmunocomprometido es complejo e incluye la participación de los sistemas inmunes innato y adaptativo. Los polimorfismos de los receptores toll-like (TLR2 y TLR4), así como deficiencias en las proteínas de complemento y de la manosa unida a lecitina (MBL) están asociados con un mayor riesgo de enfermedad por CMV. Las células NK juegan un papel crítico en el control de la infección primaria y la reactivación del CMV, típicamente aumentando la respuesta a la replicación viral. La respuesta inmune adaptativa de los linfocitos T y B es esencial para controlar la replicación de CMV(27). En la figura N°4 se puede observar la inmunología asociada a CMV, y en la figura N°5 se puede apreciar los puntos más importantes del mecanismo de evasión vírica.



**Figura. N°4.- Evasión inmune de CMV.** Mecanismos para modular y evadir a la respuesta inmunitaria humana, lo que permite una infección y diseminación más eficiente.

Fuente: Elaboración propia Piña, C. (2020)



MHC: complejo principal de histocompatibilidad

**Figura. N°5 .- Resumen de los mecanismos de evasión de CMV.** Fuente: Elaboración propia Piña, C. (2020)

### 2.1.2. Epidemiología.

La infección por CMV tiene una altísima prevalencia mundial, especialmente en países subdesarrollados, en los que el 90% de la población está infectada, frente al 60% estimado en los países desarrollados. En zonas con malas condiciones socioeconómicas, la mayoría de los niños se ha infectado antes de la pubertad. El hacinamiento y la falta de higiene favorecen la transmisión de CMV. En los países desarrollados, el 40% de los adolescentes son seropositivos, aumentando la prevalencia aproximadamente un 1% por año de vida(4)(26)(28).

CMV se excreta de múltiples sitios: orina, saliva, secreciones vaginales, semen y leche materna. La infección primaria se produce comúnmente por contacto directo con estos fluidos de una persona infectada. La transmisión puede ser vertical, de la madre al hijo en el embarazo o parto, y horizontal, en el período perinatal o posnatal. En adultos inmunocompetentes, la excreción viral es intermitente e indefinida mientras que en inmunodeprimidos e infección congénita, perinatal o posnatal temprana es prolongada (incluso años) y constante. (23)(26)(28). Se entiende por infección primaria a la infección en pacientes seronegativos que puede ser asintomática, y la infección recurrente es la reinfección o reactivación de CMV en pacientes seropositivos. De igual forma se debe diferenciar entre infección por CMV, que es cuando hay presencia de CMV en fluidos corporales o tejidos, y enfermedad por CMV que es una infección con síntomas y signos no específicos asociados a afectación de órganos diana.(4)(23)

### **2.1.3 Infección por Citomegalovirus**

La infección activa por CMV ocurre en el 30% a 75% de los trasplantados renales, y la prevalencia de la enfermedad por CMV oscila entre el 8 y 35%(29). Se consideran causas muy frecuentes de morbilidad en el trasplantado renal la ausencia de profilaxis y los efectos directos que ejerce la replicación del virus en diferentes órganos (neumonía, enteritis, hepatitis, etc.), que pueden causar una infección letal, ya que, la infección por CMV se ha relacionado con un efector inmunomodulador que favorecería la aparición de rechazo, tanto agudo como crónico(30)(31).

El riesgo de desarrollar enfermedad por CMV en el trasplantado está en función del estado serológico del donante y el receptor antes del trasplante. Receptores seronegativos que reciben un órgano de un donante seropositivo (D+/R-) tienen un riesgo alto de desarrollar infección por CMV, el riesgo es moderado en el caso de receptores seropositivos y mínimo en el caso de que tanto donador como receptor sean seronegativos(29).

Los receptores de trasplante intestinal constituyen un grupo de alto riesgo para presentar enfermedad por CMV, debido a características específicas del injerto como la gran carga de microorganismos y el alto riesgo de rechazo debido a la intensa inmunosupresión celular que condicionan las terapias de inducción inmunosupresora en este tipo de trasplantes(27). En los trasplantes de intestino, las infecciones bacterianas son las más frecuentes, seguidas de las infecciones virales. Dentro de las infecciones virales, la mayoría está causada por herpesvirus como citomegalovirus o virus de Epstein-Barr (VEB). Las ponderaciones de complicaciones infecciosas son aproximadamente el 59% para causas bacterianas, 33% para virales, dentro de este un 67% es a causa del CMV, y 8% infecciones fúngicas(32).

En los receptores de trasplantes de pulmón, la causa más frecuente de infecciones desarrolladas postrasplante es la bacteriana, en segundo lugar, le sigue la infección por CMV, la incidencia sin profilaxis según la literatura médica ronda el 50%, una incidencia mucho más alta que en otro tipo de trasplantes(33). Los receptores de un trasplante de pulmón tienen un riesgo incrementado de infección o enfermedad por citomegalovirus, si se previene este acontecimiento se pueden evitar los efectos indirectos relacionados como lo son infecciones fúngicas y bronquiolitis obliterante. Existen dos aristas que se consideran diferenciales en consideración con otros tipos de trasplantes de órgano sólido, por una parte, se considera un sitio de latencia y recurrencia para citomegalovirus y, por otra parte, el pulmón está rodeado de gran cantidad de tejido linfático que se trasplanta con él y con ello gran cantidad de CMV latente(33)(34).

Los efectos directos de la infección por CMV asociados con una viremia elevada y definidos como enfermedad por CMV son del tipo síndrome viral (la más frecuente) y la afectación del injerto (circunstancia característica del TOS) y, por tanto, los receptores de un trasplante de pulmón tendrán con mayor frecuencia neumonitis, en este caso, si hay un deterioro de la función respiratoria durante el tratamiento de una neumonitis por CMV se debe descartar primero rechazo agudo y superinfección por bacilos Gram negativo y hongos antes de una mala evolución de la neumonitis por CMV(33). Además de la enfermedad, el CMV puede producir una serie de efectos indirectos que tienen relación con situaciones de

inmunomodulación. Por un lado, inmunodeprime al paciente y lo hace más susceptible a infecciones oportunistas del tipo fúngicas invasivas(35).

La infección por citomegalovirus es una complicación importante en los receptores de un trasplante cardíaco (TC), tanto por su frecuencia como por sus efectos directos e indirectos(36). La frecuencia de infección por CMV es variable, habiéndose reportado en el 12-43% de los pacientes.(37). En pacientes con TC, la infección por CMV se ha asociado en algunos trabajos a rechazo agudo, a vasculopatía del injerto, y a disfunción renal en el primer año postrasplante, esta última en probable relación con afectación endotelial y daño glomerular secundario. (38)(39)(40). No se ha podido demostrar que la seropositividad frente a CMV desempeñe un papel en el desarrollo de vasculopatías del injerto en pacientes pediátricos, ni que se asocie a una mayor mortalidad en adultos ni en niños(41). En la tabla N°5 se aprecian los porcentajes asociados a infección por CMV en los distintos tipos de trasplantes.

**Tabla N°5.- CMV como agente causal de infección en distintos tipos de trasplantes.** Se aprecia una media en porcentajes asociados a infecciones por CMV en el desarrollo de distintos tipos de trasplantes. Fuente: Elaboración propia Piña, C.(2020)

Tipo de trasplante	Tipo de infección
Trasplante Renal	Infección CMV 30-75%
Trasplante Intestinal	Bacteriana 59%
	Virales 33%, del cual 67% corresponde a CMV
	Fúngicas 8%
Trasplante de pulmón	Infección CMV 50%
Trasplante cardíaco	Infección CMV variable entre 12% y 43%

La mayoría de los estudios publicados y las guías de consenso más recientes se refieren al paciente con trasplante de órgano sólido (TOS); sin embargo, la información disponible de trasplante hematopoyético alogénico de células madre (alo-TCMH) es escasa.(42)(43). Los pacientes experimentan numerosas reactivaciones de CMV y, por lo tanto, reciben tratamientos continuos; por esto, es lógico pensar que los pacientes tendrían un alto riesgo de desarrollar resistencias a los antivirales, como confirma el estudio realizado por Campos *et al.* 2017, en el que reportan una tasa del 32% (44). La resistencia clínica puede ser causada por otros factores, como la propia respuesta inmune del paciente, o los niveles plasmáticos inadecuados de antivirales(45)(46), pero cuando hay un fracaso terapéutico con persistencia o aumento de los niveles de CMV a pesar de un tratamiento adecuado, deben realizarse estudios de resistencia genotípica, ya que son claves para detectar resistencias por mutaciones y para optimizar tratamientos(44).

#### **2.1.4. Profilaxis y tratamiento.**

La infección por CMV sigue representando un problema muy importante para los pacientes con trasplantes, condiciona no solo enfermedad visceral o síndromes febriles, sino que colabora en el desarrollo de rechazo agudo y fallo crónico del injerto. A pesar de los avances en el tratamiento y diagnóstico de la infección por CMV, esta sigue siendo una importante causa de morbilidad en el receptor de trasplante de órgano sólido (TOS). (28)(47). A los numerosos síndromes clínicos que se ocasionan en los receptores de trasplante por acción directa hay que añadir los efectos atribuibles a la acción indirecta de CMV sobre el receptor, se asocian a reducción de supervivencia a largo plazo del injerto y del receptor(48). La profilaxis y el tratamiento anticipado, comparados con placebo, son eficaces en la prevención de la enfermedad por CMV en los receptores de trasplante de órgano sólido, según varios metaanálisis(49)(50).

Las dos principales estrategias para la prevención de la enfermedad por CMV son la profilaxis universal y el tratamiento anticipado(33)(36)(48). La profilaxis universal consiste en administrar un antiviral eficaz a todos los pacientes de riesgo, aun en ausencia de sospecha clínica y de datos microbiológicos de infección. En cambio, el tratamiento anticipado consiste en el inicio del tratamiento antiviral en pacientes que presenten replicación asintomática de CMV, la cual es detectada por la monitorización regular en sangre de amplificación de ácidos nucleicos o antigenemia viral. Una vez que la replicación viral alcanza un determinado umbral se inicia tratamiento antiviral para prevenir la progresión de una enfermedad sintomática. (48)(51)

En el trasplante intestinal se aconseja una estrategia de profilaxis universal, la profilaxis antiviral no sólo reduce la incidencia de CMV, sino también los efectos indirectos de CMV sobre el injerto y la supervivencia del paciente.(27). Esta recomendación se asemeja a la de pacientes de alto riesgo (donante positivo/ receptor negativo) y a la de receptores de pulmón/pulmón -corazón, intestino y páncreas/riñón(52). La profilaxis antiviral se realiza con ganciclovir, valganciclovir y algunos asocian gammaglobulina específica.(27). La duración es entre tres a seis meses y cuando se utiliza asociado a gammaglobulina específica anti-CMV puede ser variable. Se han obtenido mejores resultados prolongando la profilaxis a 200 días.(53)(54)

En el trasplante pediátrico, en general, se emplea profilaxis con ganciclovir intravenoso durante 12 semanas, aunque algunos centros pueden acotar a dos o cuatro semanas y otros incluso lo prolongan seis meses, lo que se recomienda es que al menos sean tres meses de profilaxis(27). La utilización de valganciclovir se puede considerar en niños mayores de 12 años, la dosis pediátrica de valganciclovir se basa en la superficie corporal del niño y el aclaramiento de la creatinina(55). En la tabla N°6 se aprecia un resumen de las estrategias de profilaxis anticitomegalovirus.

**Tabla N°6.- Resumen de estrategias de profilaxis anticitomegalovirus (anti-CMV).** Los antivirales de elección para el tratamiento por infección de CMV corresponden a ganciclovir y valganciclovir. El tiempo de duración de la terapia dependerá del estado condicionante del paciente. Fuente: Elaboración propia Piña, C. (2020)

Situación	Tipo de profilaxis	Duración	Comentarios
D+/R-	Universal	Recomendación por 6 meses	A veces asocian gammaglobulina específica anti-CMV
	Ganciclovir intravenoso(i.v.)		
	Valganciclovir por vía oral		
R+	Universal	De 3 a 6 meses	
	Ganciclovir intravenoso(i.v.)		
	Valganciclovir por vía oral		
Uso de anticuerpos deplecionadores linfocitarios o dosis altas de esteroides antirrechazo	Ganciclovir intravenoso (i.v)	De 1 a 3 meses	
	Valganciclovir por vía oral		
Pediátrico < 12 años	Ganciclovir intravenoso(i.v)	De 3 a 6 meses	Ajustar dosis por función renal y peso corporal
Pediátrico > 12 años	Valganciclovir por vía oral		

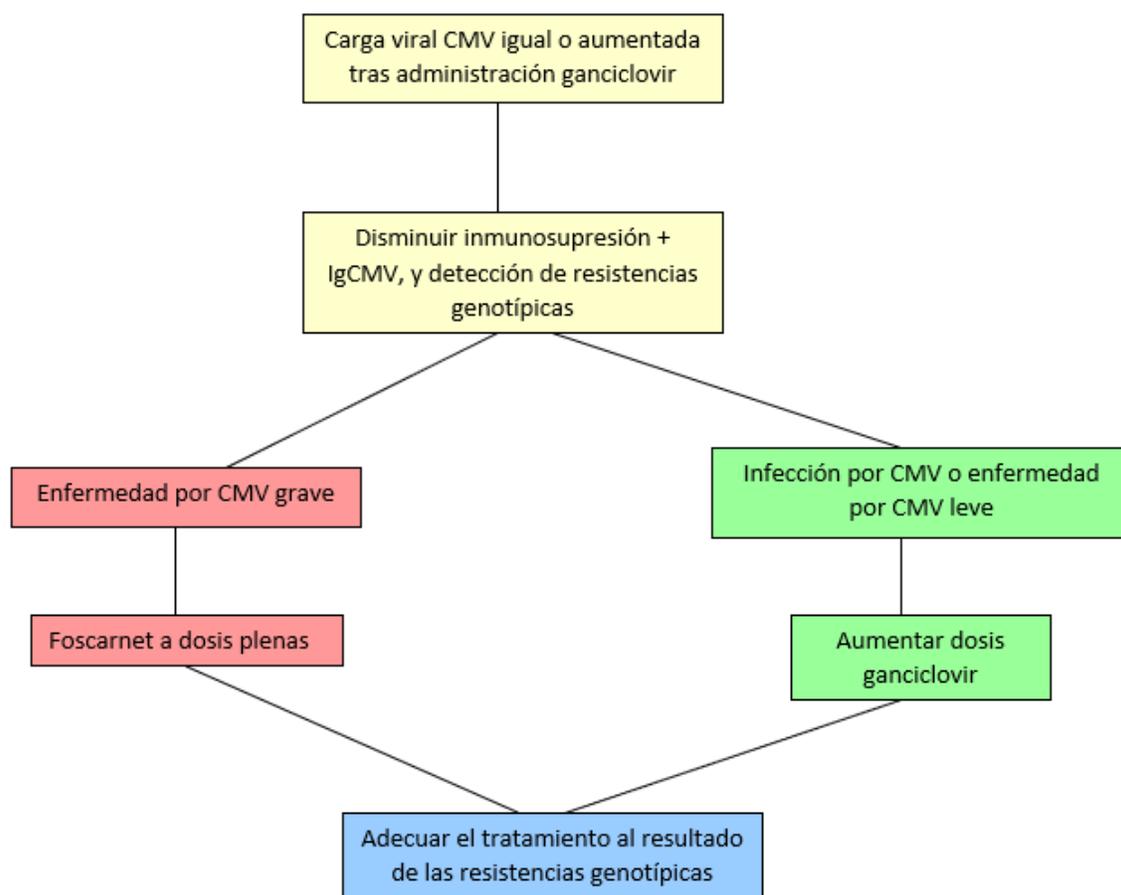
La administración de fármacos antivirales ha demostrado ser capaz de reducir, de manera importante, el riesgo de desarrollar enfermedad por CMV en el receptor de trasplante. Se han desarrollado pruebas de laboratorio, como la antigenemia pp65 y la PCR-CMV, que son muy sensibles para detectar infección por CMV en fases muy precoces, lo que permite el inicio de tratamiento anticipado cuando el paciente es asintomático(28). La profilaxis universal con aciclovir, valaciclovir, ganciclovir oral o valganciclovir en trasplantados D+/R- (alto riesgo) permite reducir de manera muy eficaz la incidencia de enfermedad por CMV(36)(56)(57). Todos estos antivirales reducen la frecuencia de la enfermedad por debajo del 15%, la mejor biodisponibilidad y comodidad de la administración del valganciclovir hacen que sea el más frecuente utilizado(28).

Tratamiento anticipado guiado con antigenemia o PCR con ganciclovir oral o con valganciclovir ha demostrado ser eficaz en trasplantes renales, aunque se ha sugerido que los pacientes sometidos a tratamientos anticipados tendrían un mayor riesgo de rechazo agudo a los 12 meses del trasplante(58). Profilaxis anticipada es una estrategia segura y eficaz para el control de la infección por CMV en pacientes seronegativos que reciben un órgano seropositivo, ya que esta estrategia permite la adquisición de una respuesta específica inmune frente a CMV durante la profilaxis(28). En la tabla N°7 se observan estrategias preventivas para el manejo de citomegalovirus en el trasplante renal, basadas en las recomendaciones del Consenso SEIMC-RESITRA/REIPI 2011.

**Tabla N°7.- Recomendaciones para el trasplante renal.** La terapia recomendada para infecciones por CMV ya sea tanto en donador como el receptor positivo, es en antiviral valganciclovir de elección o como alternativa utilizar valaciclovir. Fuente: Elaboración propia Piña, C. (2020)

Factor de riesgo	Recomendación
R+	Tratamiento anticipado con valganciclovir oral (900mg/12h) o con ganciclovir i.v (5mg/kg/12h).
Profilaxis alternativa con valganciclovir o valaciclovir oral en el primer trimestre postrasplante	
D+/R-	Profilaxis con valganciclovir 900mg/día hasta máximo 6 meses postrasplante. Alternativa valaciclovir oral (2g/6h) o ganciclovir i.v. (5mg/kg/día) por máximo 3 meses postrasplante.
Tratamiento con anticuerpos antilinfocitarios	Profilaxis con valganciclovir 900mg/día oral por máximo 3 meses o ganciclovir i.v. (5mg/kg/12h) por mínimo 14 días.

La posibilidad de aparición de infección o enfermedad por cepas de CMV resistentes a antivirales, aunque es infrecuente, conlleva una morbilidad y mortalidad significativas(33). Por ejemplo, el mecanismo de resistencia a ganciclovir puede deberse a mutación en el gen UL97, UL54 o en ambos. La mutación en el gen UL54 puede condicionar resistencia a otros medicamentos como cidofovir o foscarnet(59)(60). En la Fig. N°6 se detalla un posible algoritmo para el tratamiento de los pacientes con sospecha de infección por CMV resistente.



**Figura. N°6.- Algoritmo de decisión y tratamiento de la sospecha de infección/enfermedad por citomegalovirus resistente.** Fuente: Elaboración propia Piña, C. (2020)

### **2.1.5. Diagnóstico**

Dado que los signos y síntomas de enfermedad por CMV a menudo se solapan con otros procesos infecciosos, el diagnóstico debe hacerse integrando información de la historia clínica, la presentación clínica y datos de laboratorio(30)(32)(34). Como CMV produce infección latente a lo largo de la vida, distinguir enfermedad activa de infección latente o de reactivación asintomática supone un reto diagnóstico añadido(43). Los métodos de amplificación molecular (PCR) son ahora de elección para el diagnóstico de la infección por CMV(28)(48). Los test serológicos también son utilizados para el diagnóstico, y cada vez menos se utilizan los cultivos virales. La técnica de ELISA es la más comúnmente utilizada, otros test utilizados son inmunofluorescencia, hemaglutinación indirecta y aglutinación en látex(47).

Los test serológicos miden la presencia de anticuerpos anti CMV IgM e IgG. La serología aporta evidencia indirecta de una infección previa o reciente por CMV según los cambios en el título de anticuerpos en diferentes momentos durante la enfermedad clínica. La IgM específica de CMV se detecta típicamente en las primeras dos semanas después del desarrollo de los síntomas y puede persistir hasta 4 a 6 meses después. La presencia de IgM para CMV puede indicar: 1) infección reciente, 2) reactivación de una infección adquirida en el pasado o 3) falso positivo. Por tanto, la presencia de anticuerpos IgM CMV por sí sola no es diagnóstica de infección primaria por CMV. Las IgG específicas de CMV a menudo no son detectables hasta 2 o 3 semanas después de la aparición de la clínica y persisten toda la vida. El hallazgo de IgG CMV positivo indica infección pasada en algún momento durante la vida del individuo no pudiendo determinar el momento(41)(47).

## 2.2 Agentes fúngicos involucrados en infecciones postrasplantes

A pesar de que han existido grandes avances experimentales en las últimas décadas en técnicas quirúrgicas y pautas de inmunosupresión, los receptores de trasplantes de órganos sólidos (TOS) y los trasplantes de progenitores hematopoyéticos (TPH) en sus dos modalidades (alogénico y autólogo), continúan teniendo riesgo de presentar infecciones fúngicas invasoras (IFI). Siendo esta una causa importante de morbimortalidad con incidencia nada despreciable. (61)(62)(63)(64). Pacientes que son receptores de un trasplante de órgano sólido presentan un riesgo elevado de presentar infección fúngica invasora, *Candida spp.* es el responsable de la mayoría de los casos(5), otra infección que ocurre con frecuencia durante las hospitalizaciones es la causada por *Aspergillus spp.* aumentando su incidencia en periodos tardíos en pacientes inmunodeprimidos con mortalidad elevada(13).

### 2.2.1 Generalidades

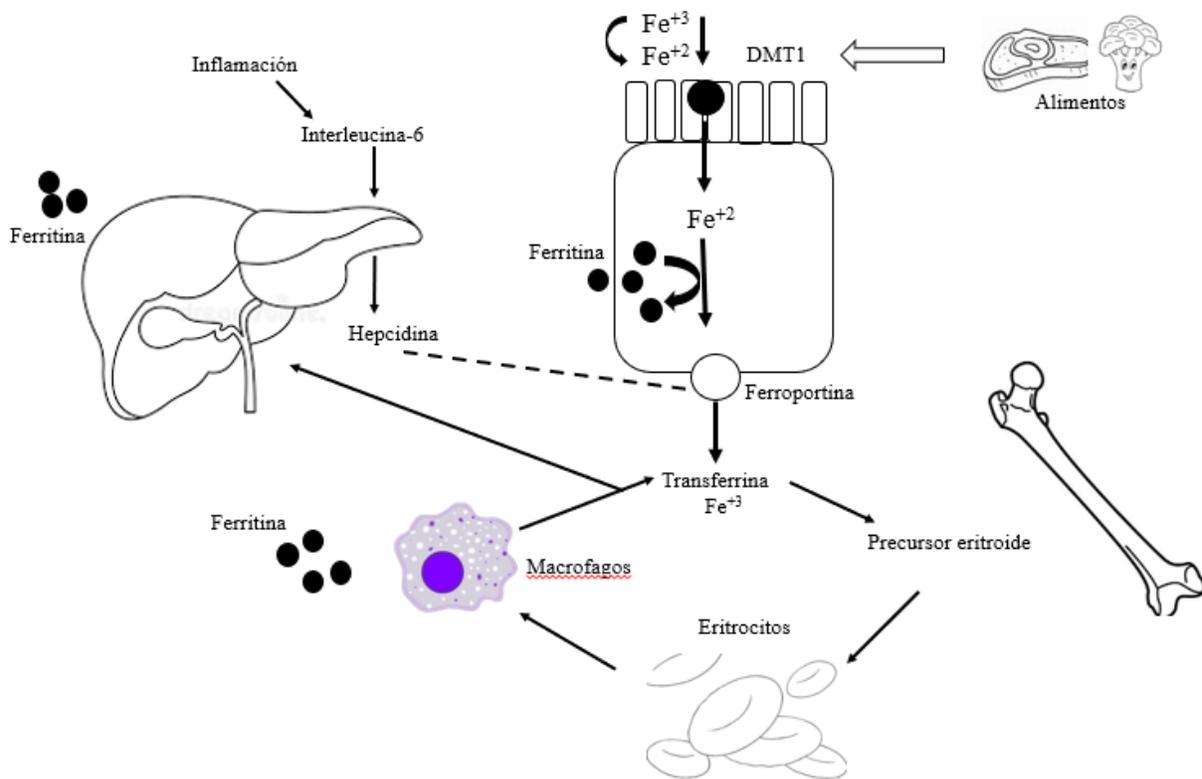
En términos epidemiológicos, las IFI en pacientes trasplantados se pueden dividir en dos grupos: las producidas por hongos oportunistas o las producidas por hongos endémicos. Los patógenos más frecuentes en IFI causadas por hongos oportunistas pertenecen a los géneros *Candida spp.* y *Aspergillus spp.* y en menor medida, *Cryptococcus*. Las IFI por hongos endémicos constituyen micosis geográficas(61)(63). Hay que considerar que hay diferencias en la distribución de las IFI en relación con el tipo de órgano trasplantado, procedimiento y centro trasplantador.(65)(66)(67).

Las infecciones fúngicas invasoras son uno de los problemas más preocupantes en los receptores de trasplante de órganos sólidos (RTOS). Se producen generalmente en el período posoperatorio temprano (< 1 mes) y se relacionan con factores perioperatorios conocidos(62). El trasplante cardiaco es una alternativa terapéutica para pacientes con cardiopatías graves, la incidencia de micosis ha descendido de forma significativa (2-15%), aunque su mortalidad continúa siendo muy elevada. La más frecuente es la aspergilosis pulmonar.(68)

Las infecciones por hongos son causa importante de morbimortalidad en el trasplante pulmonar (TP). Aproximadamente el 15-35% de los receptores sufren infecciones fúngicas, y las producidas por mohos como *Aspergillus*, son relevantes por su frecuencia o gravedad. (69)(70)(71)(72). Las conidias de los mohos son ubicuas en la naturaleza, fácilmente dispersadas en aerosoles e inhaladas, continuamente eliminadas por los mecanismos de defensas del pulmón. La mayor susceptibilidad a infecciones por hongos de los receptores de TP se produce por la continua exposición ambiental a las esporas y conidias y a la incapacidad del injerto de eliminarla adecuadamente.(72). Las infecciones por mohos pueden adoptar distintas formas clínicas, desde la colonización hasta la enfermedad invasiva. (73)

#### **A.- El hierro e IFI.**

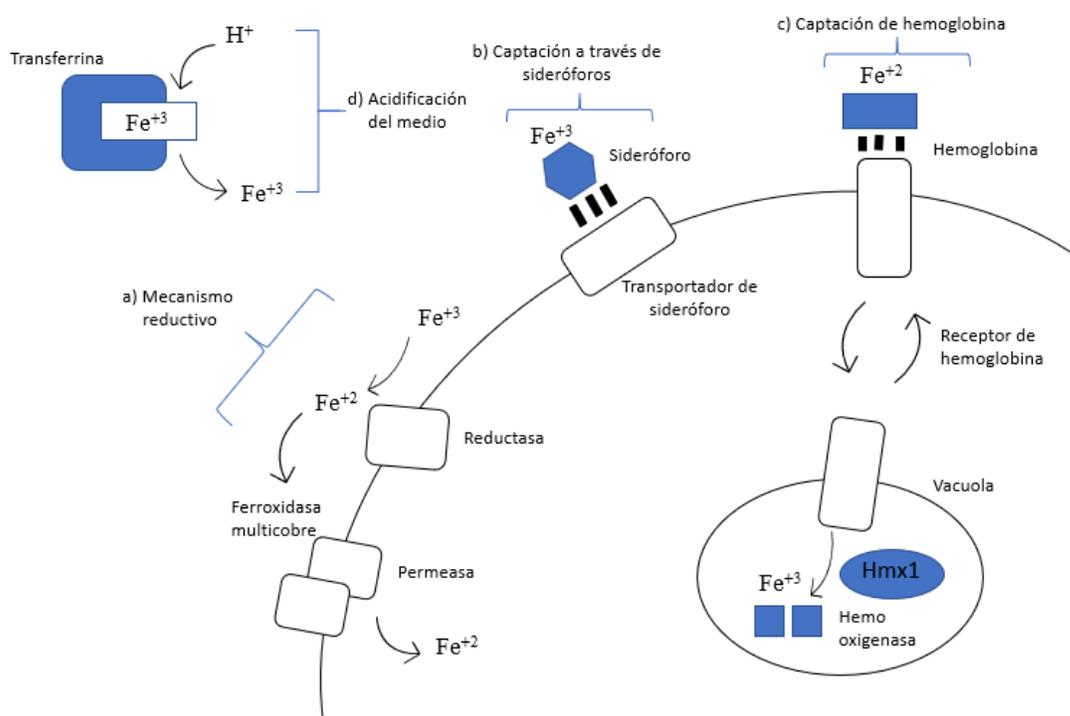
El hierro es un elemento esencial para el crecimiento y la virulencia de la mayoría de los microorganismos. El hierro se encuentra en la naturaleza en dos formas iónicas: ferrosa ( $\text{Fe}^{+2}$ ) y férrica ( $\text{Fe}^{+3}$ )(74). El ser humano carece de mecanismos eficaces para la eliminación del exceso de hierro, un elemento clave en esta homeostasis es la hormona hepcidina, la cual induce la internalización y la degradación lisosómica del transportador ferroportina, impidiendo el paso del hierro de los alimentos desde el enterocito a la sangre, reduciendo la sideremia y la disponibilidad de hierro libre (75). La escasa disponibilidad de hierro libre en el medio supone un factor limitante para el crecimiento de los microorganismos patógenos. (74)(76). En la figura N°7 se puede observar el ciclo biológico del hierro.



**Figura. N°7.- Ciclo biológico del hierro.** Los enterocitos duodenales absorben el hierro de los alimentos a través de un sistema formado por dos transportadores distintos: uno importador que se encuentra en la membrana apical (DMT1), y otro exportador en la membrana basolateral (ferroportina). El hierro circula unido a la transferrina sérica y es suministrado a los precusores eritroides, o reciclado y almacenado en el sistema reticuloendotelial y en el hígado en forma de ferritina. La entrada del hierro a circulación es regulada por la hepcidina (hormona) que es sintetizada en el hígado. Fuente: Elaboración propia Piña, C. (2021)

La hepcidina, fue originalmente caracterizada como un péptido con funciones antimicrobianas y ha demostrado actividad antifúngica frente a *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus* y *Aspergillus niger*(77). El trasplante, tanto de órgano sólido como de progenitores hematopoyéticos, supone otra situación de riesgo (74). El contenido de hierro en una hepatectomía se ha revelado como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de IFI en receptores de trasplante hepático (78). En estos pacientes los parámetros del metabolismo férrico en la primera semana postrasplante predicen no solo riesgo de infección, sino también, el de mortalidad global al año del trasplante. (74)(79).

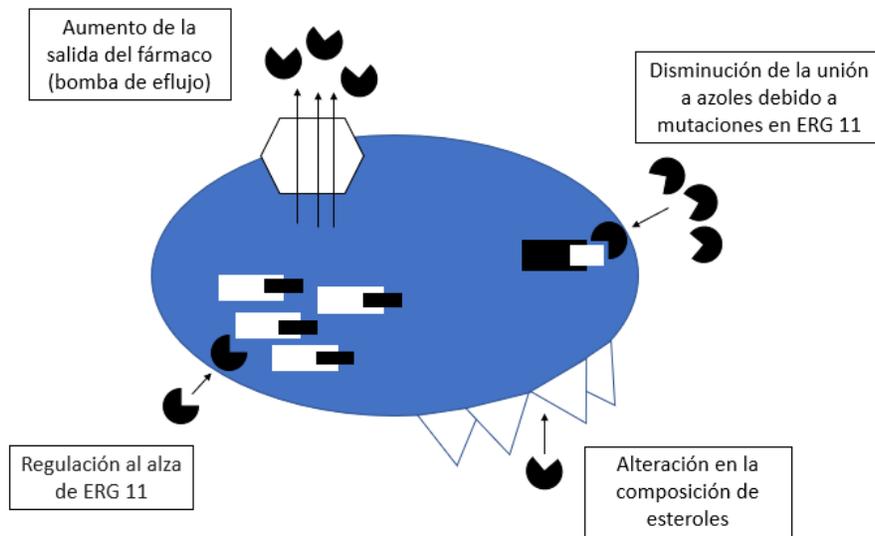
La disponibilidad de hierro libre supone un factor limitante para el crecimiento y proliferación de especies fúngicas de interés clínico. Los hongos han desarrollado mecanismos complejos de captación y almacenamiento que les permiten competir de forma exitosa por este elemento en el medio(74). En la figura N°8 se pueden apreciar estos mecanismos.



**Figura N°8. Mecanismos de captación fúngica del hierro.** A) La reducción extracelular del hierro en estado férrico a ferroso mediante la acción de reductasas localizadas en la pared fúngica, mecanismo utilizado por hongos levaduriformes. B) La síntesis y secreción al medio de moléculas de bajo peso con actividad quelante del hierro (sideróforos). C) Desarrollo de sistemas enzimáticos con actividad homologa a la hemooxigenasa humana, capaz de liberar el hierro de la hemoglobina tras lisis eritrocitaria, un ejemplo de hongo sería a *Candida albicans*. D) otros hongos pueden obtener el hierro mediante la acidificación del medio en condiciones anaerobias. Fuente: Elaboración propia Piña, C. (2021)

### B.- Otros mecanismos de patogenicidad importantes

Dentro de los diferentes mecanismos de patogenicidad que puede presentar los hongos, se encuentran los mecanismos moleculares de resistencia a azoles. (80). En la figura N°9 se ven representados dichos mecanismos.



**Figura N°9.- Mecanismos de resistencia a azoles.** Existen cuatro mecanismos relacionados con la resistencia a azoles: a) activación de bombas de eflujo, b) mutación de la enzima diana, c) desregulación de la enzima diana y d) alteración de la ruta de biosíntesis de ergosterol. Fuente: Elaboración propia Piña, C. (2021)

En la activación de bombas de eflujo se produce una disminución de la concentración del fármaco en el lugar de la diana, en hongos se describen dos transportadores involucrados, la superfamilia del cassette de unión a ATP (ABC) y la superfamilia del facilitador principal (SFM)(81)(82). Otro mecanismo de resistencia a los azoles implica mutaciones del gen *ERG11* que codifica la diana principal de los antifúngicos azólicos, estas mutaciones originan modificaciones en la secuencia de aminoácidos y, en consecuencia, cambios en la estructura de la enzima diana lanosterol 14- $\alpha$ -desmetilasa, produciendo una alteración en el sitio de unión a los azoles(83). En especies distintas de *Candida spp.*, *Aspergillus spp.* y en menor medida *Cryptococcus spp.*, las sustituciones de aminoácidos en esta enzima diana son su principal mecanismo de resistencia a los compuestos azólicos disminuyendo la unión de estos. (84)(85).

La sobreexpresión de *ERG11* da como resultado concentraciones aumentadas de lanosterol 14 $\alpha$ -desmetilasa y, en consecuencia, se requieren cantidades mayores del antifúngico para inhibir la enzima. La sobreexpresión de *ERG11* ha sido reportada para aislamientos de *Candida glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. krusei*, pero la contribución de este mecanismo a la resistencia a los azoles en estas especies sigue siendo en gran parte desconocido(86)(87). Finalmente, un mecanismo de resistencia menos común es la alteración de otras enzimas de la ruta biosintética de los esteroides, a parte de la lanosterol-14- $\alpha$ -desmetilasa, que da como resultado la sustitución del ergosterol por otros esteroides en la membrana citoplasmática(88)(89).

### **2.2.2 Agentes micóticos.**

#### **A.- *Candida spp.***

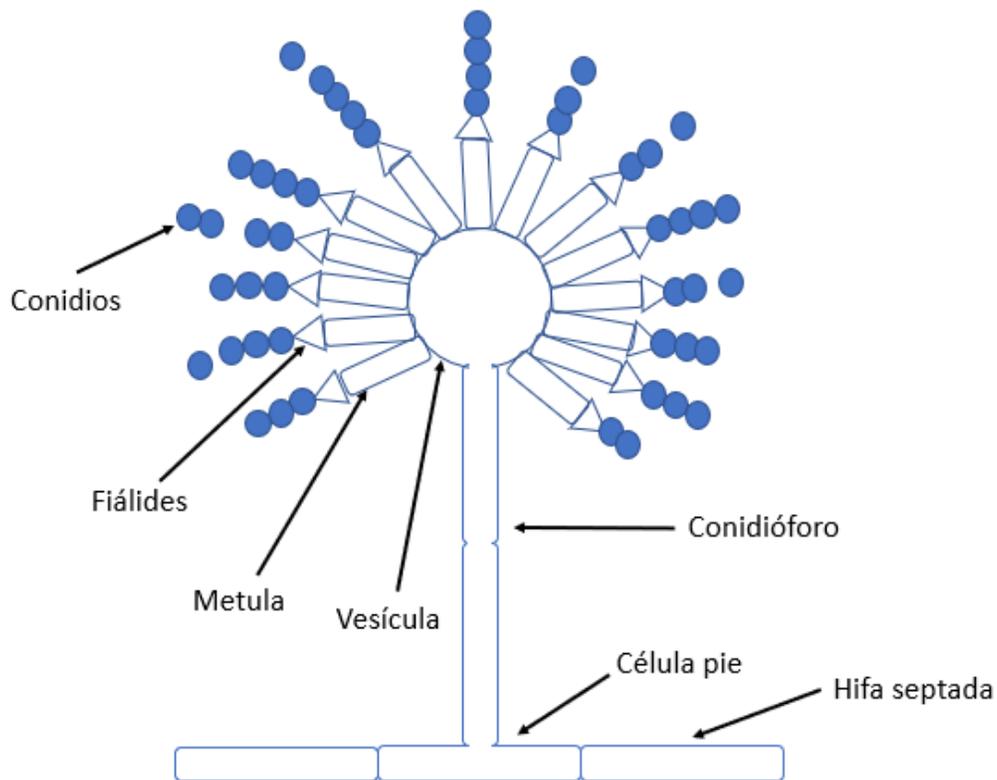
La infección por *Candida spp.* casi siempre es de origen endógeno y suele iniciarse por la colonización de la piel o las mucosas lesionadas, tracto gastrointestinal y vías urinarias(68). *C. albicans* es la especie más común, las infecciones por *Candida spp.* han disminuido como el resultado del uso de antifúngicos en profilaxis en pacientes de alto riesgo(90). Dichas profilaxis, en particular el fluconazol, han originado un cambio en la

epidemiología y cuando se produce una infección candidiásica es más frecuente que este producida por una *Candida* no *albicans*, aislándose cada vez con mayor frecuencia *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* y *C. glabrata*(64)(68). En trasplante cardiopulmonares cada vez son más frecuentes las candidiasis invasivas, neumonías, pericarditis o mediastinitis. (68)(91)(92).

### **B.- *Aspergillus spp.***

Las especies de *Aspergillus* son hongos filamentosos de distribución ubicua, incluyen más de 150 tipos de hongo que se distribuyen ampliamente tanto en interiores como en exteriores. El aire que respiramos contiene esporas fúngicas, aunque solo algunos tipos de aspergilosis se asocian a enfermedades humanas (74)(93). Los agentes *Aspergillus fumigatus* y *Aspergillus flavus*, son la causa más frecuente de infección fúngica en los receptores de TP. Se estima que alrededor del 6% de los receptores desarrollan aspergilosis.(64)(72)

Actualmente se han descrito brotes nosocomiales en relación con la contaminación de los sistemas de ventilación y con la realización de obras cerca del hospital o en el propio centro hospitalario. Esto es debido a que se liberan en el aire partículas de polvo que contienen esporas fúngicas(64)(68)(93). La infección por *Aspergillus* es frecuente en los 6 primeros meses postrasplante, cuando los cambios en el injerto son especialmente relevantes y la intensidad de la inmunosupresión es mayor (72). En la figura N°9 se puede observar la estructura de un hongo perteneciente al género *Aspergillus*.



**Figura N°10.- Estructura de un *Aspergillus*.** El género *Aspergillus* posee hifas hialinas septadas, ramificadas con células pie que desarrolla un conidióforo que termina en una vesícula, la cual puede desarrollar una estructura metular y de estas se ramifican las fiálides que darán lugar a los conidios en cadenas. Fuente: Elaboración propia Piña, C.(2021)

La infección por *Aspergillus spp.* se correlacionaba hasta hace muy poco con una mortalidad cercana al 100%, hecho que está empezando a cambiar debido a un diagnóstico precoz de la enfermedad y al uso de nuevos antifúngicos(64). La incidencia de aspergilosis invasiva (AI) ha experimentado un incremento sostenido en las últimas décadas(94), si bien los triazoles de espectro extendido han demostrado su eficacia en la prevención en los pacientes de alto riesgo(95), esta estrategia se ve amenazada por la aparición de cepas de *A. fumigatus* con sensibilidad disminuida a triazoles, y por la emergencia de especies resistentes, como *A. calidoustus*.(74)(96)(97).

La aparición de la infección sigue una distribución bimodal con un primer pico durante la fase de neutropenia y un segundo, cada vez más frecuente alrededor del día +100 en aquellos pacientes con EICH sometidos a tratamientos inmunosupresores.(64). Las infecciones pueden adoptar distintas formas clínicas desde la colonización hasta la enfermedad invasiva(72). En la tabla N°8 se aprecian las diferentes manifestaciones de la infección por *Aspergillus spp.*

**Tabla N°8.- Formas clínicas de presentación de infección aspergilar.** Las infecciones por *Aspergillus* es frecuente y puede adoptar distintas formas clínicas como colonización, traqueobronquitis y/o infección de la sutura bronquial hasta enfermedad invasiva o diseminada. Fuente: Elaboración propia Piña, C. (2021)

Manifestación clínica	Características
<b>A.- Colonización</b>	En los receptores de TP la colonización por <i>Aspergillus spp.</i> es frecuente antes y después de la intervención. Cursa de forma asintomática y es un hallazgo de laboratorio en los cultivos de seguimiento de esputo o de muestras endobronquiales.
<b>B.- Traqueobronquitis/infección de la sutura bronquial</b>	La traqueobronquitis por <i>Aspergillus spp.</i> es la infección invasiva de la vía aérea sin afectación concomitante del parénquima pulmonar que afecta casi de forma exclusiva al receptor de TP.
<b>C.- Aspergilosis invasiva y diseminada</b>	Es la forma más grave de aspergilosis, se produce cuando la infección se propaga rápidamente desde los pulmones al flujo sanguíneo. Los signos y síntomas incluyen fiebre, tos, sangrado pulmonar intenso y epitaxis.

### ***C.- Fusarium spp.***

En el último tiempo, la epidemiología de las infecciones fúngicas invasoras ha tenido que cambiar en pacientes inmunocomprometidos, especialmente en aquellos con neoplasias hematológicas con neutropenia prolongada, receptores de trasplantes de células troncales hematopoyéticas y de órganos sólidos(98)(99).

Aunque los hongos del género *Candida* spp. y *Aspergillus* spp. son los más frecuentes, otros géneros de hongos llamados emergentes, tanto levaduras como hongos filamentosos, son progresivamente más importantes en poblaciones de pacientes inmunocomprometidos(98)(99)(100). Uno de estos patógenos emergentes es *Fusarium* spp., hongo filamentosos, hialino, septado que pertenece al grupo de los agentes de las hialohifomicosis(101)(102). Es reconocido como saprófito del suelo y como patógeno de plantas y bacterias. En los seres humanos causa infecciones localizadas e infecciones diseminadas con compromiso multisistémico(99)(103)(104).

Se han buscado reservorios de la especie *Fusarium* en hospitales, se realizan cultivos de muestras de pacientes y del medio ambiente. Basados en los trabajos realizados por Ej. Anaissie, RT Kuchar, *et al* y Nadia Litvinov 2017, se recogieron muestras de agua para cultivos de grifos, duchas y depósitos de agua, se tomaron muestras de aire de habitaciones de los pacientes. Se confirmó infección por *Fusarium* spp., *F. oxysporum* y *F. solani* se aislaron del agua, hisopos y aire de habitaciones de pacientes, *F. solani* fue aislado del tanque de agua de un hospital. El brote se logró controlar un año después del primer caso, cuando se instalaron filtros de agua con filtro de 0.2 µm en la salida de todos los grifos y duchas en todas las habitaciones de los pacientes(102)(105).

### 2.2.3 Diagnóstico.

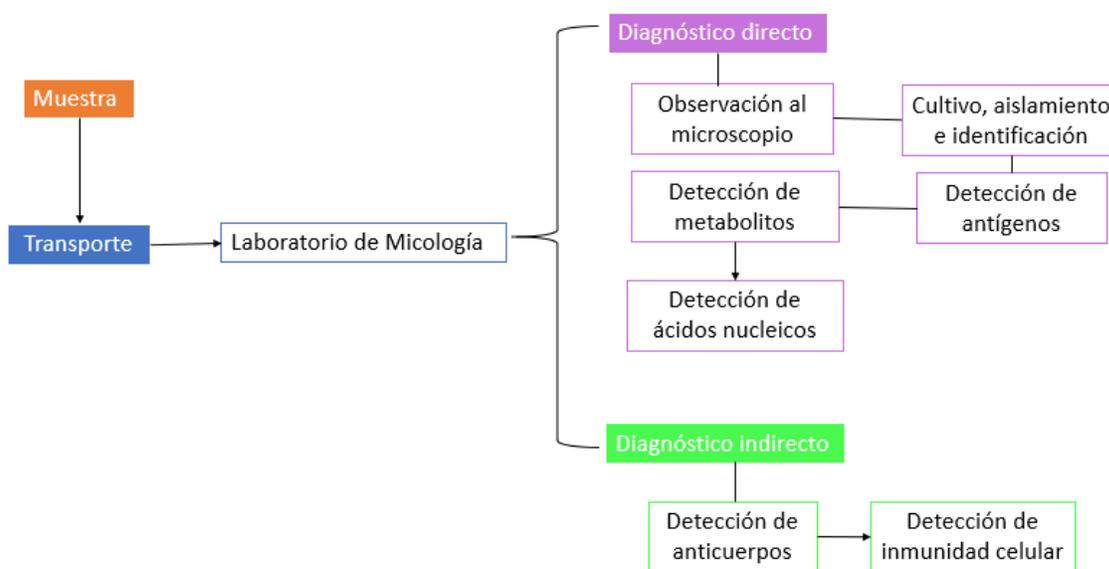
Es fundamental desarrollar estrategias diagnósticas y terapéuticas que reduzcan de forma significativa la mortalidad atribuida a las IFI. Son fundamentales el diagnóstico temprano y certero, y dilucidar la necesidad de instaurar los tratamientos profilácticos, empíricos, anticipados o dirigidos más eficaces posibles en pacientes con elevado riesgo.(62)(106)

La Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer / Grupo Cooperativo de Infecciones Fúngicas Invasivas y el Grupo de Estudio del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas Micosis (EORTC/MSG) proponen tres grados de certeza diagnóstica de las IFI: probada, probable y posible(107), estas se pueden revisar en la tabla N°9.

**Tabla N°9.- Grados de certeza diagnóstica de IFI.** Niveles de certeza diagnósticas aplicables según EORTC/MSG a las infecciones fúngicas invasivas. Fuente: Elaboración propia Piña, C. (2021)

Grado de certeza	Definición
Probada	Exige un diagnóstico anatómico-patológico o el aislamiento del hongo patógeno de muestras clínicas habitualmente estériles
Probable	Los criterios implican tres situaciones: los factores del huésped, la sintomatología y los signos radiológicos que apunten a una micosis, y las evidencias microbiológicas que los apoyen, como cultivos o biomarcadores.
Posible	Solo aplica para receptores de TPH

El diagnóstico micológico se basa en la observación de los patógenos o sus componentes antigénicos, nucleicos o metabólicos en muestras clínicas y su aislamiento en medios de cultivo adecuados(62). Las técnicas microbiológicas convencionales, la tinción y el cultivo, son de elección en el diagnóstico de las infecciones fúngicas y dan información de las diferentes especies, así como de las sensibilidades a los antifúngicos(72). En la figura N°10 se observa un esquema diagnóstico de infecciones fúngicas invasoras según técnicas desarrolladas en un laboratorio de micología médica.



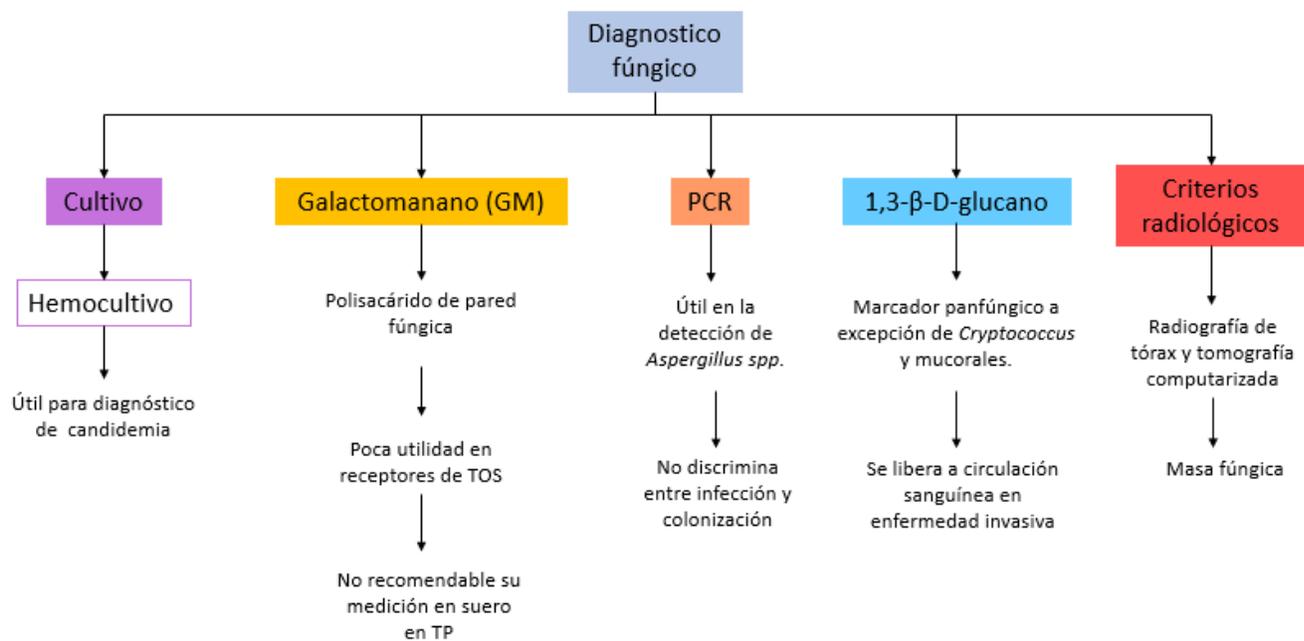
**Figura N°11.- Esquema diagnóstico de IFI en un laboratorio de micología.** Describe los pasos a seguir dentro de un laboratorio de micología clínica para aportar al diagnóstico de una infección fúngica invasora. Fuente: Elaboración propia Piña, C. (2021)

El hemocultivo es el método de referencia para las IFI diseminadas, aunque su sensibilidad es baja. Es el procedimiento diagnóstico de mayor rendimiento ante la sospecha clínica de candidemia. En ausencia de candidemia, el diagnóstico de candidiasis es más complicado y se basa en técnicas de tinción y cultivo de las muestras obtenidas(62)(63).

El galactomanano (GM) es un polisacárido de la pared fúngica que se libera durante el crecimiento del hongo (crecimiento de las hifas). Diferentes hongos son capaces de liberar GM, entre ellos *Aspergillus spp.* (72). Este polisacárido se puede determinar mediante el test de ELISA, tanto en suero como en lavado bronqueoalveolar, por tanto es una forma de inferir el crecimiento del hongo de donde se aísla, sin embargo, existen discrepancia de la utilidad del GM en suero para trasplantes de órgano sólido (108).

La realización de PCR (reacción en cadena de la polimerasa) se ha utilizado para amplificar ADN de *Aspergillus spp.*, demostrando una buena utilidad en la detección de infecciones invasivas(72). Esta técnica puede utilizarse en muestras de suero y lavado bronqueoalveolar, con una sensibilidad entre 75-88%(109)(110). Es importante mencionar que la técnica no discrimina entre infección y colonización(111).

El 1,3- $\beta$ -D-glucano (BDG) es otro componente de la pared celular del hongo que se libera a la circulación sanguínea durante la enfermedad invasiva. Es detectable en infecciones por mohos y levaduras, siendo la excepción *Cryptococcus spp.* y los mucorales(62)(72). Otros criterios que se pueden utilizar son los radiológicos, donde una radiografía de tórax o una tomografía computarizada pueden reflejar una masa fúngica(93). En la figura N°11 se puede apreciar un resumen de las distintas técnicas diagnósticas.



**Figura N°12.- Técnicas utilizadas para el diagnóstico fúngico.** Resumen de técnicas diagnósticas que se pueden utilizar en infecciones fúngicas postrasplante. Fuente: Elaboración propia Piña, C. (2021)

#### 2.2.4. Profilaxis y tratamiento en infecciones fúngicas postrasplante.

El tratamiento antimicrobiano en los pacientes trasplantados debe iniciarse, siempre que sea posible, después de recoger todas las muestras adecuadas para el diagnóstico microbiano. La elección del tratamiento empírico inicial se basará en la localización de la infección y en su gravedad(68). La profilaxis y el tratamiento en las infecciones fúngicas invasoras de los receptores de trasplante de órgano solido (RTOS) son temas de un continuo debate(112)(113).

En la profilaxis para infecciones por levaduras, como una candidiasis, parece recomendable el empleo de fluconazol o, como alternativa, una nueva formulación de anfotericina B durante la primera y segunda semanas postrasplante en los pacientes que han recibido un trasplante hepático, pancreático o de intestino(62)(113)(114)(115). Las equinocandinas serían una buena alternativa en pacientes con insuficiencia renal, diálisis, trasplante urgente o retrasplante. (62)(114). La anfotericina B desoxicolato no debería utilizarse en el TOS por su nefrotoxicidad, en especial en pacientes que toman anticalcineurínicos como tratamiento inmunosupresor (63). Si se conoce la especie de *Candida* que provoca la IFI, es importante realizar un estudio de la sensibilidad in vitro del aislamiento a los antifúngicos(62).

En la prevención de IFI por hongos filamentosos, el uso de itraconazol, voriconazol o posaconazol se han propuesto en receptores de trasplante de pulmón para prevenir la aspergilosis invasora(62). En TP existen dos tipos de aproximaciones a la profilaxis antifúngica postrasplante inmediato: a) la profilaxis universal, y b) profilaxis dirigida(72)(107)(108). La profilaxis universal consiste en administrar un fármaco antifúngico, y se aplica a todos los pacientes en el postoperatorio inmediato, por otro lado, la profilaxis dirigida evalúa los factores de riesgos presentes (72). En la tabla N°10 se pueden observar los distintos antifúngicos a utilizar en una infección fúngica invasora.

**Tabla N°10.- Tratamiento de infecciones fúngicas.** Principales antifúngicos utilizados en las infecciones postrasplante según etiología. Fuente: Elaboración propia Piña, C. (2021)

Infeción	antifúngicos de elección	Alternativas	Dosificación
Aspergilosis	Voriconazol Itraconazol Posaconazol Anfotericina liposomal	Caspofungina (50 mg/día)	Voriconazol: 3-4mg/kg/12h. intravenosa (i.v.) Itraconazol: 200mg/12h. vía oral (v.o) Anfotericina liposomal: 3-5mg/kg/día i.v
Candidiasis mucocutánea Candidiasis diseminada	Fluconazol Anfotericina B	Clotrimazol tópico Fluconazol (400-800 mg/día i.v, v.o)	100-200 mg/día v.o 0,5-1mg/kg/día i.v.
Mucormicosis	Anfotericina liposomal Anfotericina lipídica	Anfotericina B (1-1,5 mg/kg/día i.v)	3-5mg/kg/día i.v 5mg/kg/día i.v

### 2.2.5 Epidemiología

Las micosis invasoras siguen aumentando su incidencia en pacientes inmunodeprimidos u hospitalizados con graves enfermedades de base originando elevadas tasas de morbi-mortalidad. *Candida spp.*, *Cryptococcus spp.*, *Pneumocystis spp.* y *Aspergillus spp.* son los patógenos más frecuentemente implicados(62). La distribución de los agentes causales varía en función de la geografía, condiciones de los pacientes y unidades de hospitalización(117), tal y como se ha observado en un reciente estudio multicéntrico en el que han participado 23 hospitales americanos. En este estudio, las infecciones por *Candida spp.* fueron las más frecuentes en la mayoría de las unidades de hospitalización y en los distintos tipos de pacientes; tan solo las IFI causadas por *Aspergillus spp.* (50,7%) fueron mayoritarias en receptores de TPH y las de *Cryptococcus spp.* (48,7%) en pacientes infectados por el VIH (117)(118)(119)(120).

Las diferencias entre las infecciones fúngicas invasoras en RTOS y las observadas en RTPH son importantes, tanto en epidemiología, como en factores de riesgo, características clínicas y mortalidad(62). En los últimos años estamos observando un cambio en la epidemiología de las IFI, con un incremento considerable de las causadas por especies de *Candida*, especialmente *Candida no albicans* y hongos filamentosos(61), sin embargo, se ha observado una reducción en la incidencia de la candidiasis invasora en el paciente con TOS, con cifras cercanas al 2%, pero esta incidencia varía según órgano trasplantado, y es especialmente elevada en trasplante hepático, pancreático e intestinal(62)(63)

Se estima que las aspergilosis invasoras tienen una incidencia anual de 12-34 infecciones por millón de pacientes(62). *Aspergillus fumigatus* es cada vez más prevalente en RTPH y, dentro de los RTOS, las aspergilosis invasoras son más frecuentes que las candidiasis en pacientes con trasplante pulmonar(121)(122). Las IFI causada por *Cryptococcus spp.*, *Fusarium spp.*, *Paecilomyces spp.*, *Pneumocystis jiroveci*, *Rhodotorula spp.*, *Saccharomyces spp.*, *Scedosporium spp.*, *Trichosporon spp.*, hongos endémicos, mucorales o microsporidios son mucho menos frecuentes, pero la mortalidad es mayor(62)(117).

## 2.3 Bacterias en el postrasplante

Los trasplantes de órganos son uno de los avances más significativos del progreso científico de la medicina actual, constituye una de las alternativas terapéuticas más importantes en el campo de la salud. Sin embargo, la condición clínica de la paciente previa al trasplante y la necesidad de terapias inmunosupresoras para evitar el rechazo del órgano trasplantado facilitan la aparición de infecciones, por lo que continúan siendo una frecuente causa de morbilidad y mortalidad en el periodo postrasplante. (123)(124)(125)

Las infecciones que afectan a los pacientes trasplantados ocurren dentro de periodos bien definidos de riesgo posterior al trasplante(123). El primer mes es el más importante porque es donde se presentan infecciones asociadas a la atención en salud, con una frecuencia de infección máxima debido a la intensa inmunosupresión a la que son sometidos los pacientes trasplantados. La inmunosupresión no solo intensifica la gravedad de la infección, sino que dificulta su diagnóstico, pues la presentación clínica de estas infecciones por lo general es atípica, y debido a la medicación inmunosupresora hay atenuación de las manifestaciones clínicas reduciendo o enmascarando los síntomas de infección. (124)(126)(127).

### 2.3.1. Epidemiología.

Durante el primer mes postrasplante las infecciones más frecuentes son las que podrían observar después de cualquier procedimiento quirúrgico: neumonía, infección del sitio operatorio, infección del tracto urinario (ITU), e infecciones asociadas a catéter intravascular(123). Las bacterias constituyen la primera causa de infección siendo las enterobacterias la etiología más frecuente, aislándose con más frecuencia *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, en su mayoría multirresistentes, seguidas por *Enterococcus spp*, *Staphylococcus spp* y *Pseudomonas aeruginosa*. (123)(128)(129). Es de destacar el incremento progresivo de las infecciones bacterianas secundarias a microorganismos

multirresistentes, por lo cual resulta imperativo identificar el perfil de los microorganismos involucrados para realizar un tratamiento empírico más adecuado. (128). En la tabla N°11 se nombran los principales microorganismos bacterianos aislados según tipo de infección.

**Tabla N°11. Microorganismos aislados según tipo de infección.** *Escherichia coli* junto con *Klebsiella pneumoniae* son las bacterias con etiología más frecuente en infecciones postrasplantes en los diferentes sitios de infección. Fuente: Elaboración propia Piña, C. (2021)

Microorganismo aislado según tipo de infección	
Infección del tracto urinario	
Patógeno	Frecuencia (%)
<i>Escherichia coli</i>	87%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8,7%
<i>Enterobacter cloacae</i>	4,3%
Bacteriemia/Sepsis	
<i>Escherichia coli</i>	50%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	28,6%
Infección del sitio operatorio	
<i>Escherichia coli</i>	41,4%
<i>Staphylococcus aureus</i>	25%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	16,7%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	8,3%
<i>Morganella morganii</i>	8,3%

La resistencia antibiótica bacteriana es un problema global y dinámico que obliga a reevaluar en forma continua los esquemas terapéuticos para el tratamiento de pacientes con infección, hecho que cobra especial relevancia en el paciente trasplantado. (130)(131). Se ha estimado que el 14% de los pacientes receptores de un injerto presentan una infección por microorganismos multirresistentes en el postrasplante(128)(132). En cuanto a la prevalencia de las infecciones por microorganismos multirresistentes existe gran variación para los BGN respecto a lo publicado a nivel internacional, con frecuencias que varían entre el 30% y 70% (133)(134), y contribuyen con alrededor de 45% de las infecciones adquiridas en la comunidad y un 30% de las asociadas a la atención en salud (132). *Acinetobacter baumannii* es uno de los agentes que ha emergido como un potente patógeno en el ámbito intrahospitalario, con la adquisición de resistencia para betalactámicos, aminoglucósidos, fluoroquinolonas y tetraciclinas (128)(135)(136). Otro patógeno que ha aumentado su incidencia en pacientes trasplantados es *Enterococcus spp* vancomicina resistente (EVR), siendo más frecuentes en receptores de trasplante de hígado y riñón(128)(137)(138).

La tasa de colonización e infección es altamente variable de un centro a otro, siendo significativamente mayor en Estados Unidos y América que en Europa. Reportes recientes muestran una prevalencia de colonización de receptores de trasplante entre 3,4% y 55%, y de infección entre 4% y 11% (132)(139)(140)(141). Según datos del estudio descriptivo, retrospectivo transversal de Patiño-López *et al.* la prevalencia de infección temprana en los pacientes trasplantados es de un 24,7%, siendo la prevalencia por trasplante de: trasplante combinado hígado/riñón 50%, intestino 33,3%, hígado 28,8% y renal 21,6%. Cabe destacar que 18,9% de los pacientes trasplantados presentan dos tipos de infecciones diferentes durante los 30 días postrasplante y del total de las infecciones 92,5% son clasificadas como infecciones asociadas a la atención en salud (123)(141).

## CONCLUSIONES

Hablar de trasplante es hablar de cirugía mayor, la cual está asociada a un alto nivel de inmunosupresión que propensa al paciente a sufrir infecciones. La principal causa de infección en el postrasplante son las enterobacterias, entre las que destacan *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* multirresistentes. La mayor prevalencia de este tipo de infecciones se encuentra en el continente americano, y afectan en su mayoría a trasplantes combinados.

Citomegalovirus se ha convertido en un agente infeccioso altamente preocupante en el postrasplante. Es el segundo agente causal de infecciones luego de las enterobacterias, se encuentra relacionado con una alta tasa de morbilidad y rechazo tanto agudo como crónico del trasplante. Tiene una alta prevalencia a nivel mundial, con especial consideración en países subdesarrollados, como es el caso de Chile.

La incidencia de las micosis invasoras en el postrasplante ha aumentado, lo que conlleva a una elevada tasa de morbimortalidad. Destaca principalmente los pacientes con trasplante de pulmón, en donde *Aspergillus fumigatus* ha aumentado su prevalencia en el último tiempo, de igual manera que lo ha hecho *Candida no albicans* en otros tipos de trasplantes.

Una parte importante para prevenir infecciones víricas o fúngicas en el trasplante es la profilaxis, es así como fármacos tales como ganciclovir y valganciclovir para Citomegalovirus y, antifúngicos como voriconazol, fluconazol y anfotericina B toman roles importantes y son ampliamente utilizados en la prevención y tratamiento. En el caso de infecciones por bacterias, la resistencia bacteriana juega un rol importante, entorpeciendo el tratamiento de muchos cuadros clínicos.

El perfeccionamiento de técnicas diagnósticas como lo son la biología molecular y técnicas serológicas toman una importante relevancia para medidas profilácticas más dirigidas, que aseguren un tratamiento eficaz y oportuno para el paciente.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Gerald L, Mandell, John E, Bennett, Raphael Dolin. 2012. Enfermedades Infecciosas. En Mandell, Douglas y Bennet. Enfermedades infecciosas. Infecciones respiratorias y cardiovasculares. 7th ed. Elsevier España. p.100
2. James Chin. 2001. El control de las enfermedades transmisibles. Organización panamericana de la salud. 17th ed. p. 401.
3. Ana María Castro. 2014. Bacteriología médica basada en problemas. 2da ed. Manual moderno. p. 205.
4. Ayats, J. Fortún, J. Oña, M. Pérez, et al 2010. Microbiología del trasplante. Procedimientos en microbiología clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC).
5. Cuervas-Mons, V. 2004. Infección bacteriana temprana en el paciente con trasplante hepático. Gastroenterología y Hepatología. 27(4):95-100.
6. Pérez, J. Ayats, J. Fortún, J. Oña, M. et al 2011. Microbiología del trasplante. Enfermedades infecciosas y Microbiología clínica. 29(9):683-690.
7. Tran, A. BSN. RN. Et al. 2017. Prevenir las infecciones después de un trasplante de riñón. Nursing. 34(5):33-36
8. Fishman, JA. 2013. Citomegalovirus y los virus del herpes en el trasplante. Am J Trasplante. 13(3):1-8
9. Peghin, M. Monforte, V. Martin-Gome, MT. Et al 2016. 10 años de profilaxis con anfotericina B liposomal nebulizada y la epidemiología cambiante de la infección por *Aspergillus* spp en el trasplante de pulmón. Traspl Int. 29: 51-62
10. Monforte, V. Román, A. Gavalda, J. et al 2005. Contaminación de los sistemas de nebulización utilizados en la profilaxis con anfotericina B nebulizada en trasplante pulmonar. Trasplante Proc. 37(8):4056
11. Solé, A. Ussetti, P. 2014. Infecciones por mohos en el trasplante pulmonar. Revista iberoamericana de micología. 31(4): 229- 236.
12. Gazzoni, F. Hochegger, B. Severo, L. et al. 2014. Hallazgos tomográficos computados de alta resolución de infección por *Aspergillus* en pacientes con trasplante de pulmón. Eur J Radiol. 83: 79-83.
13. A. Moreno Camacho, I. Ruiz Camps. 2014. Infección nosocomial en el paciente receptor de un trasplante de órgano sólido o de precursores hematopoyéticos. Enfermedades infecciosas y Microbiología clínica. 32(6):386-395.

14. Snyder JJ, Israni AK, Peng Y, et al. 2009. Tasas de primera infección después de un trasplante de riñón en los Estados Unidos. *Kidney Int.* 75: 317-326.
15. Moreno A, Cervera C, Gavaldá J, Roviera M, et al. 2007. Infecciones del torrente sanguíneo entre los receptores de trasplantes. Resultados de una vigilancia a nivel nacional en España. *7*: 2579-2586.
16. Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, Hadley S, et al. 2010. Infecciones fúngicas invasivas entre receptores de trasplantes de órganos: resultados de la red de vigilancia de infecciones asociadas a trasplantes (TRANSNET). *50*: 1101-1111.
17. Paterson DL, Rihs JD, Squier C, Gayowski T, et al. 2003. Falta de eficacia de la mupirocina en la prevención de infecciones por *Staphylococcus aureus* en receptores y candidatos a trasplante de hígado. *Transplantation.* 75: 194-198.
18. S. Soto, C. Alcázar, L. Jimeno y M. J. González Soriano. 2007. Enfermedad tardía por citomegalovirus en el trasplante renal: dos casos clínicos. *Nefrología* 27(3).
19. Pérez- Díaz P, Moreno-Reig A, Frías-García R, et al. 2019. Afectación cardiopulmonar por Citomegalovirus en individuos inmunocompetentes. *Revista Colombiana de Cardiología.* 26(2) 112.e1-112.e4.
20. Ngai JJ, Chong KL, Oli Mohamed S. 2018. Retinitis por citomegalovirus en la enfermedad por inmunodeficiencia primaria. Caso representante *Ophthalmol. Med.* ID 8125806.
21. Mozaffar M, Shahidi S, Mansourian M, Badri S. 2018. Uso óptimo de ganciclovir y valganciclovir en pacientes trasplantados: ¿cómo se relaciona con el resultado?. *J Trasplante.* ID 8414385
22. Murray PR, Rosenthal KS, Phaller MA. 2017. *Microbiología médica.* 8va ed. Barcelona: Elsevier.
23. Mohit Gupta, Mahmoud Shorman. (agosto, 2020). Citomegalovirus. (online). NCBI. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459185/> [Consultado 30 de octubre. 2020]
24. Nosotti M, Tarsia P, Morlacchi LC. 2018. Infecciones después de un trasplante de pulmón. *J Thorac Dis.* 10(6):3849-3868.
25. Faith SC, Durrani AF, Jhanji V. 2018. Queratitis por citomegalovirus. *Curr Opin Ophthalmol.* 29(4):373-377.
26. Bartlett AW, Hall BM, Palasanthiran P. et al. 2018. Reconocimiento, tratamiento y secuelas del citomegalovirus congénito en Australia: un estudio observacional. *Clin. Virol.* 108: 121-125.

27. Pilar Martín-Dávila, Jesús Fortún-Abete, Rafael San Juan. 2011. Profilaxis de la infección por citomegalovirus en el trasplante intestinal. *Enfermedades infecciosas y Microbiología Clínica*. 29(6):60-64.
28. Zheng QY, Huynh KT, Van Zuylen WJ, et all. 2019. Infección por citomegalovirus en guarderías: revisión sistemática y metanálisis de la prevalencia de la infección en niños. *Med. Virol*. 29(1):e2011.
29. José María Aguado, Salvador Gil Vernet. 2011. Profilaxis de la infección por citomegalovirus en el trasplante renal. *Enfermedades infecciosas y Microbiología Clínica*. 29(6):38-41.
30. HumarA, Snyderman D. 2009. Citomegalovirus en receptores de trasplante de órgano sólido. *Am J. Transplant*. 9(4):78-86.
31. Paya CV. 2001. Prevención de la enfermedad por citomegalovirus en receptores de trasplante de órgano sólido. *Clin Infect Dis*. 31:596-603.
32. San Juan R. 2011. Complicaciones infecciosas en el trasplante intestinal: experiencia española con receptores infantiles y adultos. 1er congreso de la Sociedad Española de Trasplantes.
33. Joan G, Víctor M y Óscar Len. 2011. Prevención de la enfermedad por citomegalovirus en el trasplante de pulmón. *Enfermedades infecciosas y Microbiología clínica*. 29(6):46-51
34. Gavalda J, Román A. 2007. Infección en el trasplante de pulmón. *Enfermedades infecciosas y Microbiología clínica*. 25:639-649.
35. Husni RN, Gordon SM, Longworth DL, Arroliga, A, et all. 2000. La infección por citomegalovirus es un factor de riesgo para aspergilosis invasiva en receptores de trasplante de pulmón. *Clin Infect. Dis*. 26:753-755
36. Patricia Muñoz, María G. Crespo Leiro. 2011. Profilaxis de la infección por citomegalovirus en el trasplante de corazón. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 29(6):52-55.
37. Li L, Chaudhuri A, Weintraub LA, HsiehF, et all. 2007. El citomegalovirus subclínico y la viremia del virus de Epstein Barr se asocian con resultados adversos en el trasplante renal pediátrico. *Pediatr transplant*. 11:187-195.
38. Potena L, Holwed CT, Chin C, Luikart H, et all. 2006. El rechazo agudo y la enfermedad vascular del aloinjerto cardíaco se reducen mediante la supresión de la infección por citomegalovirus subclínica. *Transplantation*. 82:398-405
39. Fearon WF, Potena L, Hirohata A, Sakurai R, et all. 2007. Cambios en las dimensiones de las arterias coronarias poco después del trasplante cardíaco. *Transplantation*. 83:700-705.

40. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, et al. 2011. El registro de la sociedad internacional para el trasplante de corazón y pulmón: vigésimo octavo informe de trasplante de corazón en adultos. *Trasplante de corazón-pulmón*. 30:1078-1094.
41. Mahle WT, Fourshee MT, Naftel DM, Alejos JC, et al. 2009. ¿La serología del citomegalovirus afecta el resultado después del trasplante cardíaco pediátrico?. *Trasplante de corazón-pulmón*. 28:1299-1305.
42. Springer KL, Chou S, Li S, Giller RH, et al. 2005. Como evolución de las mutaciones que confieren resistencias a los fármacos afecta la dinámica viral y los resultados clínicos de los receptores de trasplantes de células hematopoyéticas infectadas por citomegalovirus. *J. Clin Microbiol*. 43:208-213.
43. Chemaly RF, Chou S, Einsele H, Griffiths P, Avery R, et al. 2019. Definiciones de infección y enfermedad por citomegalovirus resistentes y refractarias en receptores de trasplantes para su uso en ensayos clínicos. *Clin Infect Dis*. 68:1420-1426.
44. Alba Guiua, Rubén López-Aladidb, Laura Cardenoso, Maria Mar Mosquera, et al. 2020. Estudio de la resistencia al citomegalovirus en células hematopoyéticas alogénicas receptores de trasplantes. *Med Clin (Barc)*. 154(11):433-439.
45. Kijpittayarit S, Eid AJ, Brown RA, Paya CV. 2007. Relación entre polimorfismo del receptor 2 tipo toll y enfermedad del citomegalovirus después del trasplante de hígado. *Clin Infect Dis. Off Publ Infect Dis Soc Am*. 44:1315-1320
46. Hantz S, Garnier-Geoffroy F, Mazon MC, et al. 2010. Citomegalovirus fármaco resistente en receptores de trasplantes: un estudio de cohorte francés. *J Antimicrob Chemother*. 65:2628-2640.
47. Rowshani AT, Bemelman FJ, Van Leeuwen EM, Van Lier RA, Berge IJ. 2005. Aspectos clínicos e inmunológicos de la infección por citomegalovirus en receptores de trasplantes de órganos sólidos. *Transplantation*. 79:381-386.
48. Elisa Cordero Matía, Oscar Len. 2011. Esquemas de prevención de la infección por citomegalovirus: terapia anticipada frente a profilaxis universal. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 29(6):33-37.
49. José Miguel Cisneros, Evaristo Varo. 2011. Profilaxis de la infección por citomegalovirus en el trasplante hepático. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 29(6):42-45.
50. Hodson EM, Craig JC, Strippoli GFM, Webster AC. 2013. Medicamentos antivirales para prevenir la enfermedad por citomegalovirus en receptores de trasplante de órganos sólidos. *Cochrane Database Sys Rev*. (2):CD003774.
51. Small LN, Lau J, Snyderman DR. 2006. Prevención de la enfermedad por citomegalovirus postrasplante de órganos con ganciclovir: un metaanálisis que compara las terapias preventivas y profilácticas. *Clin Infect Dis*. 43:869-880.

52. Humar A, Snyderman D. 2009. Citomegalovirus en receptores de trasplante de órgano sólido. *Am J Transplant.* 9(4):S78-86.
53. Pascher A, Kohler S, Neuhaus P, Pratschke J. 2008. Estado actual y perspectivas futuras del trasplante intestinal. *Transpl Int.* 21:401-414.
54. Humar A, Lebranchu Y, Vicenti F, Blumberg EA, et al. 2010. La eficacia y seguridad de 200 días de profilaxis con valganciclovir citomegalovirus en receptores de trasplante renal de alto riesgo. *Am J Transplant.* 10: 1228-1237.
55. Vaudry W, Ettenger R, Jara P, Varela-Fascinetto G, et al. 2009. Dosificación de valganciclovir según la superficie corporal y la función renal en pacientes pediátricos receptores de trasplante de órganos sólidos. *Am J Transplant.* 9:636-643.
56. Kliem V, Fricke L, Wollbrink T, Burg M, et al. 2008. Mejoría en la supervivencia a largo plazo del injerto renal debido a la profilaxis contra CMV con ganciclovir oral: resultados de un ensayo clínico aleatorizado. *Am J Transplant.* 8:975-983.
57. Paya C, Humar A, Domínguez E, Washburn K, et al. 2004. Eficacia y seguridad de valganciclovir s ganciclovir oral para la prevención de la enfermedad por citomegalovirus en receptores de trasplantes de órganos sólidos. *Am J Transplant.* 4:611-620.
58. Reischig T, Jindra P, Hes O, Svecová M, et al. 2008. Profilaxis con valaciclovir versus terapia preventiva con valganciclovir para prevenir la enfermedad por citomegalovirus después del trasplante renal. *Am J Transplant.* 8:69-77.
59. Chou S, Meichsner CL. 2000. Una mutación por delección de nueve codones en el gen de la fosfotransferasa UL97 del citomegalovirus confiere resistencia al ganciclovir. *Antimicrob Agents Chemother.* 44:183-185.
60. Lurain NS, Weinberg A, Crumpacker CS, Chou S. 2001. Secuenciación del gen UL97 del citomegalovirus para las pruebas de resistencia antiviral genotípica. *Antimicrob Agents Chemother.* 45:2775-2780.
61. Miguel Montejó. 2011. Epidemiología de la infección fúngica invasora en el trasplante de órgano sólido. *Rev Iberoamericana de Micología.* 28(3):120-123.
62. Guillermo Quindós. 2011. Candidiasis, aspergilosis y otras micosis invasoras en receptores de trasplantes de órgano sólido. *Rev Iberoamericana de Micología.* 28(3):110-119.
63. Joan G, Yolanda M, Óscar Len, Albert P. 2012. Infección fúngica invasora en el trasplante de órgano sólido. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* 30(10):645-653.
64. Monserrat Rovira, Isabel Ruiz Camps. 2007. Infecciones en el trasplante de progenitores hematopoyéticos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* 25(7):477-86.

65. Minari A, Husni R, Avery RK, Longworth DL, DeCamp M, et al. 2002. La incidencia de aspergilosis invasiva entre los receptores de trasplantes de órganos sólidos e implicaciones para la profilaxis en trasplantes de pulmón. *Transpl Infect Dis.* 4:195-200.
66. Silveira FP, Husain S. 2007. Infecciones por hongos en el trasplante de órganos sólidos. *Medicina micológica.* 45:305-20.
67. Singh N. 2003. Infecciones fúngicas en los receptores de trasplantes de órganos sólidos. *Infect Dis Clin North Am.* 17:113-34.
68. Mercé Gurguá, Patricia Muñoz. 2007. Infecciones en el trasplante cardíaco. *Enfermedades infecciosas y Microbiología Clínica.* 25(9):587-98.
69. Luong ML, Chaparro C, Stephenson A, Rotstein C, Singer LG, et al. 2014. Colonización por *Aspergillus* pretrasplante de pacientes con fibrosis quística y la incidencia de aspergilosis invasiva postrasplante de pulmón. *Trasplante.* 97:351-7
70. Steinbach WJ, Marr KA, Azie N, Quan SP, et al. 2012. Epidemiología clínica de 960 pacientes con aspergilosis invasiva del registro PATH Alliance. *J. Infect.* 65:453-6.
71. Bhaskaran A, Hosseini-Moghaddam SM, Rotstein C, Husain S. 2013. Infecciones por moho en receptores de trasplantes de pulmón. *Semin Respir Crit Care Med.* 34:371-9.
72. Amparo Solé, Piedad Ussetti. 2014. Infecciones por mohos en el trasplante pulmonar. *Revista Iberoamericana de Micología.* 31(4):229-236.
73. Singh N, Husain S. 2013. Aspergilosis en el trasplante de órganos sólidos. *Am J Transplant.* 136(4):228-41.
74. Florencio A, Mario F-R, José María A. 2013. Hierro e infección fúngica invasiva. *Revista Iberoamericana de Micología.* 30(4):217-225.
75. Fleming RE, Ponka P. 2012. Sobrecarga de hierro en enfermedades humanas. *N Engl J Med.* 366:348-59.
76. Skaar EP. 2010. La batalla por el hierro entre patógenos bacterianos y sus huéspedes vertebrados. *PLoS Pathog.* 6:e100094.
77. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. 2001. Hepcidina, un péptido antimicrobiano urinario sintetizado en el hígado. *J Biol Chem.* 276:7806-10.
78. Alexander J, Limaye AP, Ko CW, Bronner MP. 2003. Asociación de sobrecarga de hierro hepático con infección fúngica invasiva en receptores de trasplante de hígado. *Trasplante de hígado.* 12:1799-804.
79. Chow JK, Werner BG, Ruthazer R, Snyderman DR. 2010. Aumento de los niveles séricos de hierro y complicaciones infecciosas después del trasplante de hígado. *Clin Infect Dis.* 51:e16-23.

80. Pino, C. 2007. Posaconazol : Antifúngico de amplio espectro. Recuperado de <http://slideplayer.es/slide/3436666/release/woothee>
81. Campoy, S., Adrio, J. L. 2017. Antifúngicos. *Farmacología bioquímica*.133:86-96. doi:10.1016/j.bcp.2016.11.019
82. Prasad, R., Rawal, M. K. (2014). Proteínas de la bomba de eflujo en resistencia antifúngica. *Front. Pharmacol*, 5:202. doi:10.3389/fphar.2014.00202
83. Xiang, M. J., Liu, J. Y., Ni, P. H., Wang, S., Shi, C., Wei, B., et al. 2013. Mutaciones ERG 11 asociadas con resistencia a azol en aislados clínicos de *Candida albicans*. *FEMS Yeast Res*. 13, 386–393. doi:10.1111/1567-1364.12042
84. Goldman, G. H., Hagiwara, D., Watanabe, A., y Kamei, K. 2017. Paisaje epidemiológico y genómico o mecanismos de resistencia a los azoles en *Aspergillus*. doi:10.3389/fmicb.2016.01382
85. Beatriz V T, Lucía M. 2018. Mecanismos de resistencias antifúngicos y nuevos antifúngicos en desarrollo. Facultad de la Farmacia, Universidad Complutense. p 4-12.
86. Selmecki, A., Forche, A. and Berman, J. 2006. Formación de aneuploidías e isocromosomas en *Candida albicans* farmacorresistente. *Ciencias*. 313: 367–370. doi:10.1126/science.1128242
87. Dunkel, N., Liu, T. T., Barker, K. S., Homayouni, R. 2008. Una mutación de ganancia de función en el factor de transcripción Upc2p provoca una regulación positiva de los genes de biosíntesis de ergosterol y un aumento de la resistencia al fluconazol en un aislado clínico de *Candida albicans*. *Eukaryot. Cell* 7, 1180–1190. doi:10.1128/EC.00103-08
88. Sanglard, D. 2016. Amenazas emergentes en patógenos fúngicos resistentes a los antifúngicos. *Front. Med. (Lausanne)*, 3, 11. doi:10.3389/fmed.2016.00011
89. Vale-Silva, L. A., Coste, A. T., Ischer, F., Parker, J. E., Kelly, S. L., Pinto, E. et al. 2012. La resistencia a los azol por la pérdida de función del gen de la esterol  $\Delta 5,6$ -desaturasa (ERG3) en *Candida albicans* no necesariamente disminuye la virulencia. *Antimicrob. Agents Chemother*, 56, 1960–1968. doi:10.1128/AAC.05720-11
90. Marr KA. 2004. Infecciones invasivas por *Candida*: la epidemiología cambiante. *Oncología*. 18 suppl 13:9-14.
91. Dummer JS. 2005. Infecciones en receptores de trasplantes de órganos sólidos. En: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. Principios y práctica sobre enfermedades infecciosas. 6th ed. Filadelfia. p. 3501-12.
92. Gurguá M, Puig M. 2004. Infecciones por bacterias y hongos en el trasplante cardíaco. En: Aguado JM. Infecciones en pacientes trasplantados. 2ª ed. Madrid: Elsevier. p. 445-70.
93. Collen Claffey. 2014. El hongo entre nosotros: *Aspergillus*. *Nursing*. 31(5):63-64.

94. Peman J, Salavert M. 2012. Epidemiología general de la enfermedad fúngica invasora. *Enfermedades Infecciosas Microbiología Clínica*. 30:90-8.
95. Marks DI, Pagliuca A, Kibbler CC, Glasmacher A, Heussel CP, et al. 2011. Voriconazol versus itraconazol para la profilaxis antifúngica después del trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas. *Br J Haematol*. 155:318-27.
96. Snelders E, van der Lee HA, Kuijpers J, Rijs AJ, et al. 2008. Aparición de resistencia a los azoles en *Aspergillus fumigatus* y propagación de un mecanismo de resistencia único. *PLoS Med*. 5:e219.
97. Egli A, Fuller J, Humar A, Lien D, Weinkauff J, et al. 2012. Aparición de la infección por *Aspergillus calidoustus* en la era del trasplante de profilaxis con azol. *Posttrasplante*. 94:403-10.
98. Lionakis M, Kontoyiannis D. 2004. Infecciones por *Fusarium* en pacientes críticamente enfermos. *Semin Resp Crit Care Med*. 25:159-69.
99. Roberto Olivares C, Jorge Alfaro L, M. Cristina Díaz J, Luis Thompson M. 2005. Fusariosis diseminada por *Fusarium oxysporum* en un paciente adulto con leucemia mieloide aguda y neutropenia severa febril. *Rev Chil Infect*. 22(4):356-360.
100. Nucci M. 2003. Mohos emergentes: *Fusarium*, *Scedosporium* y *Zygomycetes* en receptores de trasplantes. *Curr Opin Infect Dis*. 16:607-12.
101. Dignani M, Anaissie E. 2004. Fusariosis Humana. *Clin Microbiol Infect*. 10(1):66-75
102. Nadia Litvinov, Mariama Tomaz N da Silva, Inneke M van der Heijden, Mariana G, et al. 2015. Un brote de Fusariosis invasiva en un hospital oncológico infantil. *Clin Microbiol Infect*. 21(3):268.e1-7
103. Walsh T, Groll A, Hiemenz J, Fleming R, Roilides E, Anaissie E. 2004. Infecciones debidas a hongos patógenos de importancia médica emergentes y poco frecuentes. *Clin Microbiol Infect*. 10(1):48-66
104. Nucci M, Anaissie E. 2002. Infección cutánea por especies de *Fusarium* en hospedadores sanos e inmunodeprimidos: implicaciones para el diagnóstico y manejo. *Clin Infect Dis*. 35:909-20.
105. EJ Anaissie, RT Kuchar, JH Rex, Un Francesconi, M Kasai, FM Muller, M Lozano-Chiu, et al. 2001. Fusariosis asociada a la colonización de especies patógenas de *Fusarium* de un sistema de agua hospitalario: un nuevo paradigma para la epidemiología de las infecciones oportunistas por moho. *Clin Infect Dis*. 33(11):1871-8.
106. Ayats J, Matín-Mazuelos E, Peman J, Quindós G, Sanchez F, et al. 2011. Recomendaciones sobre el diagnóstico de la infección fúngica invasora de la Sociedad Española de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 29:39.e1-39.e15.

107. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edward JE, et al. 2008. Definiciones revisadas sobre enfermedades fúngicas invasivas de la Organización Europea para el Grupo Cooperativo de Investigación y Tratamiento del Cáncer / Infecciones Fúngicas Invasoras y el grupo de consenso del Grupo de Estudio del Instituto Nacional de Alergias y Micosis de Enfermedades Infecciosas. *Clin Infect Dis.* 46:1813-21.
108. Fortun J, Martin-Davila P, Alvarez ME, Norman F, et al. 2009. Resultados falsos positivos de la antigenemia de galactomanano por *Aspergillus* en receptores de trasplante de hígado. *Trasplante.* 87:256-60.
109. Mengoli C, Cruciani M, Barnes RA, Loeffler J, Donnelly JP. 2009. Uso de la PCR para el diagnóstico de aspergilosis invasiva: revisión sistemática y metanálisis. *Lancet Infect Dis.* 9:89-96.
110. Tuon FF. 2007. Una revisión sistemática de la literatura en el diagnóstico de aspergilosis invasiva mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a partir de muestras clínicas de lavado broncoalveolar. *Revista Iberoamericana de Micología.* 24:89-94.
111. Luong ML, Clancy CJ, Vadnerkar A, Kwak EJ, Silveira FP, et al. 2011. Comparación de un ensayo de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real de *Aspergillus* con la prueba de galactomanano del líquido de lavado broncoalveolar para el diagnóstico de aspergilosis pulmonar invasiva en receptores de trasplante de pulmón. *Clin Infect Dis.* 52:1218-26.
112. Cruciani M, Mengoli C, Malena M, Bosco O, Serpelloni G, Grossi P. 2006. Profilaxis antifúngica en pacientes con trasplante de hígado: revisión sistemática y metaanálisis. *Trasplante de Hígado.* 12:850-8.
113. Ruiz-Camps I, Aguado JM, Almirante B, Bouza E, Ferrer BC, et al. 2010. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) sobre la prevención de la micosis invasiva por hongos filamentosos. *Enfermedad Infecciosa Microbiología Clínica.* 28:172.
114. Aguado JM, Ruiz I, Muñoz P, Mensa J, Almirante B, et al. 2011. Recomendaciones sobre el tratamiento de la candidiasis invasiva y otras infecciones por levaduras de la Sociedad Española de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (SEIMC). *Enfermedades Infecciosas Microbiología Clínica.* 2011:29.
115. Monforte V, Ussetti P, Gavalda J, Bravo C, Laporta R, Len O, et al. 2010. Viabilidad, tolerabilidad y resultados de la anfotericina B liposomal nebulizada para la prevención de la infección por *Aspergillus* en el trasplante de pulmón. *Trasplante de corazón-pulmón J.* 29:523-30.
116. Solé A. 2008. Infecciones fúngicas invasivas en el trasplante de pulmón: papel de la anfotericina B en aerosol. *Agentes antimicrobianos Int J.* 32 suppl 2:S161-5.
117. Javier Pemán, Miguel Salavert. 2012. Epidemiología general de la enfermedad fúngica invasora. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* 30(2):90-98.

118. M.A. Pfaller, D.J. Diekema. 2010. Epidemiología de las micosis invasivas en América del Norte. *Crit Rev Microbiol*, 36, pp. 1-53.
119. D. Neofytos, D. Horn, E. Anaissie, W. Steinbach, A. Olyaei, J. Fishman, et al. 2009. Epidemiología y resultado de la micosis invasiva en adultos receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas: análisis de un registro multicéntrico prospectivo de la alianza de terapias antimicóticas. *Clin Infect Dis*, 48, pp. 265-273
120. D. Neofytos, J.A. Fishman, D. Horn, E. Anaissie, C.H. Chang, A. Olyaei, et al. 2010. Epidemiología y evolución de las infecciones fúngicas invasivas en receptores de trasplantes de órganos sólidos. *Transpl Infect Dis*, 12, pp. 220-229
121. Neofytos D, Horn D, Anaissie E, Steinbach W, Olyaei A, et al. 2010. Epidemiología y resultado de la infección fúngica invasiva en receptores adultos de trasplante de células madre hematopoyéticas. *Transplant Infect Dis*. 12:220-9.
122. Neofytos D, Horn D, Anaissie E, Steinbach W, Olyaei A, Fishman J, et al. 2009. Epidemiología y resultado de la infección fúngica invasiva en receptores adultos de trasplante de células madre hematopoyéticas: análisis del registro multicéntrico de la alianza de terapia antifúngica prospectiva (PATH). *Clin Infect Dis*. 48:265-73.
123. M. Patiño-López, Lina Echeverri-Toro, L Bonfante-Olivares, et al. 2017. Infecciones tempranas en pacientes trasplantados en un hospital de alta complejidad. *Infectio*. 21(3):148-153.
124. Fica A. 2007. Infecciones en el paciente con trasplante de órganos sólidos. *Rev Hosp Clin Univ Chile*. 18:346-62.
125. Souza M, Barth A, Álvares M, Leal A. 2007. Infecciones tras trasplante hepático en adultos: datos de un hospital universitario del sur de Brasil. *Arq Gastroenterol*. 44(2):128-32.
126. Aguado J, García A, Lumbreras C. 2007. Infecciones en los pacientes trasplantados de hígado. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 25(6):401-10.
127. Cuellar J, Sierra J. 2005. Infecciones en pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido. *Rev Invest Clin*. 57(2):368-80.
128. J.C. Medina, V. Antelo, M. Nin, Z. Arteta, et al. 2012. Infecciones bacterianas en pacientes receptores de trasplante renal y reno-páncreas: alta incidencia de microorganismos multirresistentes. *Rev Med Urug*. 28(3). ISSN 1688-0390.
129. Valera B, Gentil MA, Cabello V, Fijo J, et al. 2006. Epidemiología de las infecciones urinarias en receptores de trasplante renal. *Transplant Proc*. 38(8):2414-5.

130. Garzoni C. AST Comunidad de práctica de enfermedades infecciosas. 2009. *Staphylococcus aureus* (MRSA, VISA, VRSA) resistente a la meticilina, intermedio a la vancomicina y resistente a la vancomicina de bacterias grampositivas multirresistentes en trasplante de órganos sólidos. *Am J Transplant*. 9(4):S27-34.
131. Van Delden C, Blumberg EA, AST Comunidad de práctica de enfermedades infecciosas. 2009. Bacterias gramnegativas multirresistentes en receptores de trasplantes de órganos sólidos. 9(4):S27-34.
132. Flavia G Lipari, Daniela Hernández, Mario Vilaró, Juan P Caeiro, Héctor Alex Saka. 2020. Caracterización clínica, epidemiológica y microbiológica de bacteriemias producidas por enterobacterias resistentes a carbapenems en un hospital universitario de Córdoba, Argentina. *Rev chil infectol*. 37(4). ISSN 0716-1018.
133. Zárate MS, Gales AC, Picao RC, Pujol GS, et al. 2008. Brote de *Klebsiella oxytoca* productora de OXY-2 en una unidad de trasplante renal. *J Clin Microbiol*. 46(6):2099-101.
134. Martins IS, Moreira BM, Riley LW, Santoro-Lopes G. 2006. Brote de infección por *Klebsiella pneumoniae* productora de betalactamasas de espectro extendido entre receptores de trasplante renal. *J Hosp Infect*. 64(3):305-8.
135. Sunenshine RH, Wright MO, Maragakis LL, Harris AD, et al. 2007. Tasa de mortalidad por infección por *Acinetobacter* multirresistente y duración de la hospitalización. *Emerg Infect Dis*. 13(1):97-103.
136. Wareham DW, Bean DC, Khanna P, Hennessy EM, Krahe D, et al. 2008. Infección del torrente sanguíneo por *Acinetobacter* spp: epidemiología, factores de riesgo e impacto de la resistencia a múltiples fármacos. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 27(7):607-12.
137. Reik R, Tenover FC, Klein E, McDonald LC. 2008. La carga de las infecciones por enterococos resistentes a la vancomicina en los hospitales de EE. UU. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 62(1):81-5.
138. Mynarczyk G, Grzybowska W, et al. 2007. Ocurrencia de enterococos resistentes a glucopéptidos en la sala interna de medicina de trasplantes. *Transplat Proc*. 39(9):2886-9.
139. Saldarriaga E, Echeverri L, Ospina S. 2015. Factores clínicos asociados a multirresistencia bacteriana en un hospital de cuarto nivel. *Infectio*. 19(4):161-7.
140. Adamska Z, D, et al. 2015. Infecciones bacterianas en receptores de trasplante renal. *Transplant Proc*. 47(6):1808-12.
141. Pinto-Pascual II, Cantero-Cabello M, Muñoz Rubio E. (marzo, 2020). Epidemiología y clínica de las infecciones y colonizaciones causadas por enterobacterias productoras de carbapenemasas en un hospital de tercer nivel. (online). NCBI. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7111233/> [Consultado 30 de mayo. 2021].

