

INFECCIÓN EN EL PACIENTE INMUNODEPRIMIDO

Nuestro día a día

*Francisco Javier Candel González
Maricela Valerio Minero
Isabel Rodríguez Goncer
Sabina Herrera Fernández
Javier Sánchez Céspedes*

Título original: Infección en el paciente inmunodeprimido. Nuestro día a día.

Editores: Dr. Francisco Javier Candel González
Dra. Maricela Valerio Minero
Dra. Isabel Rodríguez Goncer
Dr. Javier Sánchez Céspedes
Dra. Sabina Herrera Fernández

Copyright Edición 2024: los autores

ISBN: 978-84-19546-67-8

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida ni transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias o las grabaciones en cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin el permiso escrito de los titulares del copyright y de los titulares de los derechos patrimoniales y morales de la obra, entendiendo esta como los textos y material gráfico soporte de los textos. Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica.

Servicios de Edición: Canal Editorial S.L.
loladela fuente@canaleditorial.com

INFECCIÓN EN EL PACIENTE INMUNODEPRIMIDO

Nuestro día a día

PRÓLOGOS

Pocos años antes de su muerte, Don Gregorio Marañón realizó una de las predicciones erróneas que todo sabio formula alguna vez en su vida. Preguntado por los cambios que la Patología iba a experimentar en las próximas décadas, Don Gregorio afirmó que algunos capítulos de la Patología Médica iban probablemente a desaparecer. Repreguntado sobre a qué capítulos se refería, el Profesor Marañón afirmó que la Patología Infecciosa iba a desaparecer como consecuencia de la introducción de los antimicrobianos.

Setenta años más tarde, podemos afirmar que la Patología Infecciosa, como la energía, ni se crea ni se destruye, sencillamente se transforma. Nuevos tipos de huéspedes, nuevos procedimientos diagnósticos y nuevas aproximaciones terapéuticas siguen haciendo de esta rama del saber, un área tremendamente atractiva, donde con gran frecuencia puede ofrecerse a un paciente infectado un tratamiento eficiente y curativo si se hace el diagnóstico adecuado.

La complejidad, sin embargo, del proceso diagnóstico, pese a la inmensa ayuda que tanto la imagen como la biología molecular han ofrecido al médico, siguen haciendo preciso un proceso de entrenamiento cada vez más complejo.

A mi juicio, no hay entrenamiento que supere al reto de hacer un diagnóstico diferencial ante la presentación del caso clínico de un enfermo. Ese método, tan eficazmente demostrado durante décadas

“La Patología Infecciosa, como la energía, ni se crea ni se destruye, sencillamente se transforma”

por los casos cerrados del Hospital General de Massachusetts sigue plenamente vigente. Francisco Candel y su colaboradores nos ofrecen en esta obra, un excelente ejemplo de la utilidad docente de la discusión de casos de Patología Infecciosa en el grupo de enfermos que hoy más nos preocupan, los pacientes inmunodeprimidos por distintas causas.

La obra está, a mi juicio, muy bien cuidada y los casos y los ponentes son excelentes. Por todo ello no queda más que felicitar a los autores y a los editores y también a aquellos que siguen financiando estas iniciativas docentes. Los lectores tenemos a nuestro alcance un libro divertido y didáctico.

Prof. Emilio Bouza Santiago

*Catedrático emérito Universidad Complutense de Madrid.
Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.*

Es para mí un honor prologar esta primera edición del libro *Infección en el Paciente Inmunodeprimido: Nuestro día a día* cuya publicación ha sido promovida por la Junta Directiva del Grupo de Estudio de Infección en el Trasplante y el Huésped Inmunocomprometido (GESITRA-IC) de la SEIMC.

Antes de nada, me gustaría hacer una semblanza de lo que fueron los primeros años de GESITRA y dedicar un recuerdo cariñoso a los pioneros de esta idea. El grupo nace en 1993 bajo el impulso del Dr. Albert Pahissa, por entonces Jefe del Servicio de Enferme-

GESITRA nace en 1993 bajo el impulso del Dr. Albert Pahissa, convirtiéndose en el primer grupo de estudio de la infección en el paciente trasplantado del mundo.

dades Infecciosas del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona. GESITRA se convirtió en el primer grupo de estudio de la infección en el paciente trasplantado del mundo, anterior a grupos relevantes como el TransNet americano o la Cohorte Suiza (*The Swiss Transplant Cohort Study*). De hecho, este último grupo nació como una réplica del grupo español. Conviene recordar que GESITRA agrupó desde sus inicios a microbiólogos, infectólogos y hematólogos interesados en el problema de la infección, no sólo en el paciente trasplantado de órgano sólido sino también en el trasplante hematopoyético, promoviendo siempre el trabajo en colaboración entre estos especialistas.

Especial relevancia tuvo para GESITRA la creación, en 2002, de la primera red de investigación en trasplante del mundo (RESITRA) que surgió gracias al empuje del Dr. Albert Pahissa y, de forma muy notable, a la tarea titánica del Dr. Joan Gavalda. En GESITRA-RESITRA trabajamos, en su día, muchas otras personas que formamos el núcleo inicial de esta Red y que merecerían un recuerdo aquí, sin embargo, he preferido no hacerlo por miedo a olvidar alguno de ellos. A todos les dedico el más cariñoso recuerdo y el agradecimiento de todos nosotros.

Nuestro grupo ha realizado una labor clínica e investigadora enorme en todos estos años, primero como RESITRA, luego integrándose en REIPI y, ahora, dentro del CIBERINFEC, donde la infección en el paciente inmunodeprimido conforma una de las cuatro áreas de investigación de CIBERINFEC.

GESITRA fue, además, el alma del nuevo grupo europeo de ESCMID, *Study Group for Infections in Compromised Hosts* (ESGICH), el primer grupo en Europa dedicado al estudio de la infección en el paciente inmunodeprimido.

En los últimos años, la tarea de GESITRA se expande para alcanzar no sólo al paciente trasplantado sino a otros inmunodeprimidos creándose GESITRA-IC. En esta nueva etapa, están trabajando activamente muchas personas para el desarrollo de este Grupo. Fruto de esta labor de desarrollo y expansión es la realización de este libro que recoge, mediante casos clínicos reales, la experiencia ("día a día") de personas dedicadas a cuidar del paciente inmunodeprimido. El proyecto nace gracias a nuestra joven Junta Directiva y ha sido liderado por el Dr. Francisco Javier Candel, nuestro querido "Cuqui", al que le agradecemos desde aquí el esfuerzo realizado.

El libro está distribuido en 5 secciones (TOS, TPH, enfermedades autoinmunes, inmunodeficiencias primarias y cuadros no infecciosos que simulan infección) y forma parte del "Concurso de casos clínicos" de las jornadas de GESITRA-IC. En esta edición, se han publicado todos los casos presentados en el concurso. Quiero resaltar que, a esta iniciativa,

se han sumado hematólogos que, como dije, siempre han estado presentes entre nosotros en GESITRA.

Creo que se trata de una obra de un enorme interés docente que espero continúe en los próximos años.

Los pacientes trasplantados y el resto de pacientes inmunodeprimidos, representan un área que cobra cada vez mayor interés en Patología Infecciosa en la que resultan de vital importancia, no solo los aspectos clínicos y microbiológicos, sino también los conocimientos inmunológicos y genéticos. Por ello, la infección en el paciente inmunocomprometido se ha convertido en un área de especial relevancia para las personas que se inician en estudio de la Patología Infecciosa.

Confío en que este libro contribuya a la formación de nuestros Médicos Residentes y del resto de personas que, día a día, pretendemos aprender y ayudar con nuestros conocimientos a la mejor evolución de los pacientes trasplantados y del resto de inmunodeprimidos.

Enhorabuena a todos los autores por este éxito.

Prof. José María Aguado

*Catedrático Universidad Complutense de Madrid.
Jefe de Sección de la Unidad de Enfermedades Infecciosas.
Hospital Universitario "12 de Octubre". Madrid.*

INFECCIÓN EN EL PACIENTE INMUNODEPRIMIDO

Nuestro día a día

EDITORES

Dr. Francisco Javier Candel González

Servicio de Microbiología Clínica-Infecciosas.
Hospital Clínico San Carlos. IdISSC & IML.
Profesor asociado en CCSS. Departamento de Medicina.
Universidad Complutense de Madrid.

Dra. Sabina Herrera Fernández.

Profesora Asociada. Universidad Autónoma de Barcelona.
Servicio de Enfermedades Infecciosas - ICMID.
Hospital Clínic de Barcelona.

Dr. Isabel Rodríguez Goncer

Colaboradora Honorífica Universidad Complutense de Madrid.
Unidad de Enfermedades Infecciosas.
Hospital Universitario "12 de Octubre". Madrid.

Dr. Javier Sánchez Céspedes.

Investigador Nicolás Monardes. Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Parasitología,
Instituto de Biomedicina de Sevilla, Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Dra. Maricela Valerio Minero

Profesora Asociada, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.
Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.
Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón.
CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES).

COMITÉ EDITORIAL

Dr. Jesús Fortún Abete

Profesor Asociado Universidad de Alcalá.
Jefe de Sección del Servicio de Enfermedades Infecciosas.
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. CIBER-Consortio Centro de Investigación Biomédica en Red-
(CB21/13/00084), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación, Madrid.

Dr. Oscar Len Abad

Jefe de Sección. Servicio de Enfermedades Infecciosas.
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

Prof. Francisco López-Medrano

Profesor Titular Universidad Complutense de Madrid.
Unidad de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.
Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (imas12), Madrid.
Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades infecciosas (CIBERINFEC), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid.

Profª. Patricia Muñoz García

Catedrática de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.
Jefe de Servicio de Microbiología-E. infecciosas.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM). CIBERES.
Presidenta de la Sociedad Madrileña de Microbiología Clínica (SMMC). FESCMID

Prof. José Luis del Pozo León

Profesor Catedrático Universidad de Navarra. Jefe de Servicio de Enfermedades Infecciosas y Microbiología.
Clínica Universidad de Navarra, Pamplona.
Departamento de Microbiología. Clínica Universidad de Navarra, Pamplona.
Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA), Pamplona

Dra. Isabel Ruiz-Camps

Profesora Asociada Universidad Autónoma de Barcelona. Servicio de Enfermedades Infecciosas.
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

INFECCIÓN EN EL PACIENTE INMUNODEPRIMIDO

Nuestro día a día

AUTORES

Teresa Aldámiz-Echevarría Lois

Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.
Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IIGSM),
Madrid.
CIBERINFEC, ISCIII - CIBER de Enfermedades Infecciosas, Instituto
de Salud Carlos III.

M^a del Rocío Álvarez Marín

Unidad de Enfermedades infecciosas, Microbiología
y Parasitología. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

María Ansón Cadena

Departamento de Medicina Interna.
Clínica Universidad de Navarra, Pamplona.

Sebastián Aranda Martínez

Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario Gregorio
Marañón, Madrid.
Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid.

Marta Arroyo Gallego

Servicio Medicina Interna.
Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Alejandro Avendaño Pita

Servicio de Hematología
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

Mónica Baile González

Servicio de Hematología y Hemoterapia
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

José María Barrio Gutiérrez

Servicio de Anestesia. Hospital General Universitario Gregorio
Marañón, Madrid.

Alba Bellés Bellés

Servicio de Microbiología.
Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida.

Rosa Benítez

Departamento de Enfermedades infecciosas
Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona.
Fundació Lluita contra les Infeccions. Badalona.

Cristina Berastegui García

Servicio de Neumología
Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

Idoia Bilbao del Olmo

Servicio de Enfermedades infecciosas.
Clínica Universidad de Navarra, Pamplona.

Óscar Blanco

Servicio de Anatomía Patológica
Hospital Universitario de Salamanca.

Rosa Blanes Hernández

Unidad de Enfermedades Infecciosas (Área Clínica Médica).
Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

Zorba Blázquez Bermejo

Servicio de Cardiología.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid
Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid.

Marc Bosch Schips

Departamento de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

Marta Bodro

Servicio de Enfermedades infecciosas - ICMID
Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona.

Rebeca Boto Martínez

Servicio de Neurología
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Carmen Bracke

Departamento de Enfermedades infecciosas
Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona.
Fundació Lluita contra les Infeccions. Badalona.

Almudena Cabero Martínez

Servicio de Hematología y Hemoterapia
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

Mónica Cabrero Calvo

Servicio de Hematología y Hemoterapia
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

Judit Cacho Alonso

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal
Hospital Clínic Barcelona. Barcelona

Eva Calabuig Muñoz

Unidad de Enfermedades Infecciosas (Área Clínica Médica).
Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

José Luis Callejas Rubio

Unidad de Enfermedades Sistémicas, Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada.

Francisco Javier Candel González

Servicio de Microbiología Clínica-Infecciosas.
Hospital Clínico San Carlos. IDISSC & IML.
Profesor asociado en CCSS. Departamento de Medicina.
Universidad Complutense de Madrid.

Javier Carbone Campoverde

Servicio de Inmunología
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid
Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid.

Jose Casanovas García

Servicio de Enfermedades infecciosas
Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

José María Caso

Unidad de Enfermedades infecciosas.
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Francisco de Asís Cepa Díez

Servicio Medicina Interna
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Emilia Cercenado Mansilla

Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades infecciosas.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.
Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón.
Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.

José Miguel Cisneros Herreros

Unidad Clínica de Enfermedades infecciosas, Microbiología
y Parasitología, Instituto de Biomedicina de Sevilla.
Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/
Universidad de Sevilla.
Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades
infecciosas (CIBERINFEC), Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

Ana Contreras Chicote

Servicio de Neurología
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Diego Clavo Martín

Servicio de Hematología y Hemoterapia
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

Izarbe Delgado Español

Servicio de Hematología
Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida.

Samuel Díaz Planellas

Servicio de Medicina Interna.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Cristina Díez

Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades infecciosas
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.
Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IIGSM),
Madrid.

Miguel Ángel Encalada Landires

Servicio de Nefrología.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Andrés Enríquez Gómez

Servicio de Medicina Interna
Hospital Universitario Ruber Juan Bravo, Madrid.

Gonzalo Escudero Arnés

Servicio de Enfermedades infecciosas
Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

Elena Escudero López Cepero

Servicio de Microbiología Clínica-Infecciosas.
Hospital Ruber Internacional, Madrid.

Víctor J. Escudero Saiz

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal
Hospital Clínic Barcelona, Barcelona.

Juan Espinosa Pereiro

Servicio de Enfermedades infecciosas
Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

Mateu Espasa Soley

Servicio de Microbiología - CDB, Hospital Clínic de Barcelona.

Juliana Esperalba Esquerra

Servicio de Microbiología
Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

Samuel Estévez Alonso

Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid.

Agustín Estévez Prieto

Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.
Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón.
Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.

Marina Fayos Pérez

Unidad de Enfermedades infecciosas.
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Ana Fernández Cruz

Unidad de Enfermedades infecciosas. Servicio de Medicina
Interna.
Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid.
Instituto de Investigación Sanitaria Puerta de Hierro –
Segovia de Arana, Madrid.

Irene Fernández López

Servicio Medicina Interna
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Jesús Fernández Plaza

Unidad de Enfermedades infecciosas, Microbiología
y Parasitología.
Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Adolfo Fernández Sánchez

Servicio de Hematología y Hemoterapia
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

Ainhoa Fernández Yunquera

Unidad de Hepatología, Servicio de Digestivo.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.
Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid.

Jesús Fortún Abete

Profesor Asociado Universidad de Alcalá.
Jefe de Sección del Servicio de Enfermedades Infecciosas.
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. CIBER-Consortio
Centro de Investigación Biomédica en Red-
(CB21/13/00084), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia
e Innovación, Madrid.

Cristina Teresa Fuentes Morales

Hospital Universitario de Salamanca
Servicio de Hematología y Hemoterapia y Servicio de Anatomía Patológica. Salamanca,

Manuel Gallardo Medina

Servicio de Neumología
Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada

Juan Antonio García Bravo

Servicio de Medicina Interna. Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva.

Ana García Bacelar

Hospital Universitario de Salamanca
Servicio de Hematología y Hemoterapia y Servicio de Anatomía Patológica, Salamanca.

Paloma García-Clemente

Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades infecciosas.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.
Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón.
Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.

José Manuel García Domínguez

Servicio de Neurología
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Álvaro García García

Servicio de Hematología.
Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid.

Pablo García Jaén

Servicio de Hematología
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

Julio García Rodríguez

Jefe del Servicio de Microbiología.
Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Joan Gavalda Santapau

Servicio de Enfermedades Infecciosas.
Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

Jaime Gil Rodríguez

Unidad de Enfermedades Sistémicas
Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada.

Francesca Gioia

Servicio de Enfermedades infecciosas.
Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.
CIBER - Consorcio Centro de Investigación Biomédica en Red - (CB21/13/00084), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación, Madrid.

C. Gómez Nicolás

Servicio de Hematología.
Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid.

Aurora Gómez Tórtola

Servicio de Medicina Interna
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Jesús González Olmedo

Unidad de Enfermedades infecciosas.
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

José Ignacio de Granda Orive

Servicio de Neumología. Hospital Universitario 12 de Octubre.
Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid.

Belén Gutiérrez Sancerni

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Andrea Gutiérrez Villanueva

Unidad de Enfermedades infecciosas. Servicio de Medicina Interna
Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid
Instituto de Investigación Sanitaria Puerta de Hierro – Segovia de Arana, Madrid

Aileen Herceda

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal
Hospital Clínic Barcelona. Barcelona

Sabina Herrera Fernández

Profesora Asociada. Universidad Autónoma de Barcelona.
Servicio de Enfermedades Infecciosas – ICMID.
Hospital Clínic de Barcelona.

Alicia Hidalgo Jiménez

Servicio de Enfermedades infecciosas, Medicina Interna. Medicina Preventiva y Microbiología. Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva.

Laura Horvath

Servicio de Microbiología – CDB
Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona.

Olaya Huerdo Fernández

Servicio de Medicina Interna.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Jarque Isidro

Servicio de Inmunología
Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid.

Beatriz Jiménez González

Servicio de Medicina Interna
Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria.

Saul Levy Blitchtein

Servicio de Microbiología
Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

Anna Lloret Sales

Unidad de Oncohematología Pediátrica
Hospital Vall d'Hebron, Barcelona.

A. Lobo

Servicio de Hematología y Hemoterapia y Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario de Salamanca.

Belén Loeches-Yagüe

Unidad Enfermedades infecciosas. Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Lucía López Corral

Servicio de Hematología y Hemoterapia.
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

Francisco López Medrano

Profesor Titular Universidad Complutense de Madrid.
Unidad de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.
Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (imas12), Madrid.
Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades infecciosas (CIBERINFEC), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid.

Ibai Los Arcos Bertiz

Servicio de Enfermedades infecciosas
Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

Ana Isabel Lozano Jiménez

Servicio de Medicina Interna
Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria.

Marina Machado Vilchez

Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades infecciosas.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.
Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid.
Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid,
Madrid.

Nicolás Macías Carmona

Servicio de Nefrología.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Rafael José Malaver Campos

Servicio de Hematología y Hemoterapia.
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

Irene Marco Clement

Jefe del Servicio de Microbiología.
Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Pilar Martín Dávila

Servicio de Enfermedades infecciosas.
Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.
CIBER - Consorcio Centro de Investigación Biomédica en Red -
(CB21/13/00084), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia
e Innovación, Madrid.

María Teresa Martín-Gómez

Servicio de Microbiología y Parasitología.
Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

Francisco Javier Martínez Marcos

Servicio de Enfermedades infecciosas, Medicina Interna, Medicina
Preventiva y Microbiología.
Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva.

Patricia Martínez Martín

Unidad de Enfermedades infecciosas.
Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Elena Martínez Robles

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Servicio de
Medicina Interna. Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Jorge Martínez Solano

Servicio de Cardiología.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Michel Martos Ruiz

Unidad de Enfermedades Sistémicas, Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada.

Mayra Matesanz David

Servicio Medicina Interna.
Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

María Teresa Megino Moreno

Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario Ruber Juan Bravo, Madrid.

Natalia Mendoza Palomar

Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría.
Hospital Vall d'Hebron, Barcelona.

José Molina Gil-Bermejo

Unidad Clínica de Enfermedades infecciosas, Microbiología
y Parasitología Instituto de Biomedicina de Sevilla.
Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/
Universidad de Sevilla.

Julia Moltó Cuesta

Servicio de Enfermedades infecciosas
Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

Marta Montero Alonso

Unidad de Enfermedades Infecciosas (Área Clínica Médica).
Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

Cristina Mora Jaén

Servicio de Medicina Interna.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Manuela Moraru

Servicio de Inmunología.
Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid.

Marta Mozo Ruiz

Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara.

Patricia Muñoz García

Catedrático de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.
Jefe de Servicio de Microbiología-E. infecciosas.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Instituto de
Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM). CIBERES.
Presidenta de la Sociedad Madrileña de Microbiología Clínica
(SMMC). FESCMID.

José Antonio Muñoz León

Hospital Universitario de Salamanca.
Servicio de Hematología y Hemoterapia y Servicio de Anatomía
Patológica, Salamanca.

Leopoldo Muñoz Medina

Servicio de Enfermedades infecciosas. Hospital Universitario
Clínico San Cecilio, Granada.

Coraima Claudia Nava Chávez

Servicio de Nefrología.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Ana Noblejas Mozo

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Servicio de
Medicina Interna. Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Sandra Novoa Jáuregui

Departamento de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

Santiago Osorio Prendes

Servicio de Hematología.
Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara.

Jerónimo Pachón

Unidad Clínica de Enfermedades infecciosas, Microbiología
y Parasitología. Instituto de Biomedicina de Sevilla.
Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de
Sevilla.

Cristina Padrós Fornieles

Unidad de Hepatología Pediátrica.
Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

María Paniagua García

Unidad Clínica de Enfermedades infecciosas, Microbiología
y Parasitología, Instituto de Biomedicina de Sevilla.
Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de
Sevilla.

Marçal Parcerisa Ledesma

Servicio de Pediatría.
Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

María Pascual Coloma

Departamento de Medicina Interna.
Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España.

INFECCIÓN EN EL PACIENTE INMUNODEPRIMIDO

Nuestro día a día

Maria Luisa Pedro-Botet Montoya

Departamento de Enfermedades infecciosas.
Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona.
Fundació Lluita contra les Infeccions, Badalona.
Universitat Autònoma de Barcelona.

Eva Manuela Pena Burgos

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Alejandra Ginett Perdomo Perdomo

Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria.

Ana Pérez de Ayala

Servicio de Microbiología.
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Leire Pérez Latorre

Servicio de Microbiología y Enfermedades infecciosas.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Carmen Pérez López

Unidad de Enfermedades infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva. Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga.

Estefanía Pérez López

Servicio de Hematología y Hemoterapia.
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

Melody Pérez López

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria.

Ana Belén Bocanegra Pérez-Vizcaino

Servicio de Hematología. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid.

Ana Peris Alonso

Servicio de Enfermedades infecciosas.
Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona.
Fundació Lluita contra les Infeccions, Badalona.

María Pieras López

Servicio de Pediatría y áreas específicas.
Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

Íñigo Pineda Abel de la Cruz

Servicio de Enfermedades infecciosas.
Clínica Universidad de Navarra, Pamplona.

Tatiana Pire García

Servicio de Medicina Interna.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

José Luis del Pozo León

Profesor Catedrático Universidad de Navarra. Jefe de Servicio de Enfermedades Infecciosas y Microbiología. Clínica Universidad de Navarra, Pamplona.
Departamento de Microbiología. Clínica Universidad de Navarra, Pamplona.
Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdISNA), Pamplona.

Julia María Praena Segovia

Unidad Clínica de Enfermedades infecciosas, Microbiología Clínica y Parasitología. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Iván Prats Sánchez

Servicio de Microbiología.
Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida.

Carolyn Itala Prieto Espinoza

Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario Ruber Juan Bravo, Madrid.

Imanol Pulido González

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria.
Unidad de Enfermedades infecciosas.
Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria.

María Ramírez Hidalgo

Unidad Territorial de Infecciones Nosocomiales.
Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida.

Susana Ramos Oliveira

Servicio de Enfermedades infecciosas.
Hospital Pedro Hispano - Unidad Local de Salud de Matosinhos, Portugal.

Elena Reigadas

Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades infecciosas.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.
Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón. Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.

M. Eugenia Rivero Arango

Servicio de Hematología.
Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida.

Ángel Robles Marhuenda

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.
Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Laura Rodríguez Ariza

Departamento de Anatomía Patológica.
Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

María Luisa Rodríguez Ferrero

Servicio de Nefrología.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.
Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IiSGM), Madrid.

Dolores Rodríguez Pardo

Servicio de Enfermedades infecciosas.
Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

Cristina Rodríguez Urbistondo

Unidad de Enfermedades infecciosas, Microbiología y Parasitología. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Laura Roig Soria

Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría
Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

Sandra Rosillo Rodríguez

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Silvia Roure

Departamento de Enfermedades infecciosas.
Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona.
Fundació Lluita contra les Infeccions, Badalona.

María Jesús Ruíz Serrano

Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades infecciosas.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.
Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IiSGM), Madrid.

Miguel Salavert Lletí

Unidad de Enfermedades Infecciosas (Área Clínica Médica).
Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

Sonsoles Salto Alejandro

Unidad Clínica de Enfermedades infecciosas, Microbiología y Parasitología, Instituto de Biomedicina de Sevilla.
Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla.

Fermín Sánchez Guijo.

Servicio Hematología.
Hospital Universitario de Salamanca.

Adrián Sánchez Montalva

Servicio de Enfermedades infecciosas.
Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

Isabel Sánchez Romero

Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda, Madrid.

Ana Belén Sans Moreno

Servicio de Hematología.
Hospital Universitario de Guadalajara.

Carmen Santos

Servicio de Hematología y Hemoterapia.
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

Rosa Marta Sanz García

Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario Ruber Juan Bravo, Madrid.

Raquel de la Sota Montero

Servicio de Neumología.
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Iago Sousa Casasnovas

Servicio de Cardiología.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Mariona Tasiás Pitarch

Unidad de Enfermedades Infecciosas (Área Clínica Médica).
Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

Francisco Tejerina Picado

Servicio de Microbiología y Enfermedades infecciosas.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

José Tiago Silva

Unidad de Enfermedades infecciosas.
Servicio de Medicina Interna. Hospital 12 de Octubre, Madrid.
Instituto de Investigación Hospital "12 de Octubre" (Imas12), Madrid.

Jorge Armando Torres Ortiz

Servicio de Nefrología.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Marina Valenzuela Espejo

Servicio de Medicina Interna.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Flor María Valenzuela Medina

Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades infecciosas.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.
Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón.
Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Madrid.

Maricela Valerio Minero

Profesora Asociada, Facultad de Medicina.
Universidad Complutense de Madrid.
Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.
Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón.
CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES).

Lourdes Vázquez López

Servicio de Hematología y Hemoterapia.
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

Cristina Veintimilla Yáñez

Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades infecciosas.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Álvaro Velasco de Andrés

Servicio de Cardiología. Hospital 12 de Octubre, Madrid.

Pedro Ventura

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal.
Hospital Clínic de Barcelona.

Mariña Veras Lista

Servicio de Anatomía Patológica.
Hospital 12 de Octubre, Madrid.
Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades infecciosas (CIBERINFEC), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid.
Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.

Marina Vicente Ciurans

Servicio de Microbiología y Parasitología Clínica.
Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

Sofía de la Villa Martínez

Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades infecciosas.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.
Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid.

Miriam Villanueva

Servicio de Microbiología – CDB.
Hospital Clínic de Barcelona.

Sofía Viñola Hernández

Unidad de Enfermedades infecciosas.
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.
Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.

Ana Vionnet Salvo

Servicio de Inmunología.
Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda.

José Ramón Yuste Ara

Servicio de Enfermedades Infecciosas.
Departamento de Medicina Interna. Clínica Universidad de Navarra, Pamplona.
Profesor Titular de la Facultad de Medicina de la Universidad de Navarra.
Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA), Pamplona.

Carlos Zarco

Servicio de Dermatología.
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

INFECCIÓN EN EL PACIENTE INMUNODEPRIMIDO

Nuestro día a día

INFECCIÓN EN EL PACIENTE INMUNODEPRIMIDO

Nuestro día a día

PRESENTACIÓN

Con profunda ilusión y compromiso docente, acometemos esta iniciativa que ha sido gratamente aceptada por socios, autores y *sponsors*. Es tradicional en las reuniones de GEISTRA-IC, la presentación de casos clínicos representativos de la complejidad con la que se desarrolla la asistencia a los pacientes con infecciones en el contexto de la inmunosupresión. Se presentaban y concursaban, dejando a la audiencia fascinada por la creatividad y tesón en el esclarecimiento del diagnóstico diferencial. Sin embargo, esa magia desaparecía al concluir la reunión, beneficiando tan solo a quienes asistían. En el pasado Congreso Nacional de la SEIMC 2023, en Santiago de Compostela, hicimos constar esta preocupación. Las preguntas que nos planteamos entonces fueron: ¿por qué no compilarlos por su etiología, manejo, modelo de infección, perfil de inmunosupresión?, ¿por qué no convertir esta exhibición científica en un canal docente continuo y renovable?, ¿por qué no emplear esto para agrupar, fidelizar y reclutar a nuevas generaciones de infectólogos emprendedores en torno al grupo de estudio? Pues dicho y hecho.

Se propuso, a través de la página web de GESITRA y de la SEIMC, a todos los grupos del país que asisten a pacientes con trasplante de órgano sólido, hematológico, que asisten a pacientes sometidos a terapias biológicas o con inmunodeficiencias primarias o secundarias, que enviaran sus casos, no solo para concurso, sino también para publicación. De esta manera, no habría ganadores y perdedores del concurso, sino beneficiarios del contenido (los lectores). Se pidió

a los autores que confeccionasen la presentación del caso clínico con la estructura de una "Nota Clínica" al estilo de la revista *Medicina Clínica* de Barcelona, se pidió a los seniors de cada centro que revisasen y firmasen dichos capítulos, con el ánimo de conferirles cierta perspectiva. La resultante fue la obra que tienen ante ustedes, que compila un apoyo inestimable a la asistencia a este tipo de pacientes. Además, el contenido ha sido muy cuidado, respecto al fondo y a la forma a través de Canal Editorial S.L, presentando un libro de aspecto fresco, moderno y atractivo.

¿Por qué no convertir esta exhibición científica en un canal docente continuo y renovable?, ¿por qué no emplear esto para agrupar, fidelizar y reclutar a nuevas generaciones de infectólogos emprendedores en torno al grupo de estudio?

Los casos se evaluaron por la junta directiva de GESITRA-IC (Dra. Maricela Valerio, Dra. Isabel Rodríguez Goncer, Dra. Sabina Herrera, Dr. Javier Sánchez Céspedes) y por mí mismo. La evaluación se hizo de manera independientemente aplicando un *score* diseñado *ad hoc* que constaba de 5 parámetros: a) originalidad, b) presentación y desarrollo, c) documentación microbiológica, d) actitud del equipo asistente y e) carácter docente-práctico. Los 5 miembros del tribunal puntuaron y seleccionaron los 15 mejores casos para ser presentados en las jornadas de Sevilla en abril de 2024 y fueron comentados por una serie de médicos seniors que forman el Comité Editorial (Dra. Patricia Muñoz, Dr. Jesús Fortún, Dr. Oscar Len, Dr. José Luis del Pozo, Dra. Isabel Ruiz-Camps y Dr. Francisco López-Medrano). Sin embargo, y más allá del concurso para este compromiso docente, todos los casos han sido considerados de igual forma, sin distinciones de puntuación ni selección.

El libro está distribuido en 5 secciones según el episodio que ha llevado a cada paciente a la inmunodepresión: trasplante de órgano sólido (TOS), trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH), enfermedades autoinmunes, inmunodeficiencias primarias y cuadros no infecciosos que emulan infección por ser, éstos, confusores frecuentes en el diagnóstico diferencial. A su vez, dentro de las cuatro primeras secciones, se establecieron epígrafes de infección bacteriana, fúngica, vírica, parasitaria o múltiple. El objetivo de esta y futuras ediciones es poder disponer, en la web de GESITRA-IC, de un repositorio de consulta permanente de casos clínicos, con toda la experiencia publicada sobre pacientes con trastorno inmune: su etiología, su comportamiento clínico y su manejo terapéutico.

Para esta primera edición del libro, dispondremos de un repositorio documental, por modelo de inmunosupresión y patógeno, para poder de esta manera conocer lo que hicieron los médicos asistentes. Sin embargo, para la edición del año que viene, está previsto que existan en cada caso/capítulo 4 palabras claves (tipo de inmunosupresión, cuadro clínico, microorganismo, antimicrobiano). De esta manera será más ágil la búsqueda por tópicos.

Bienvenidos a este proyecto docente de GESITRA-IC, del que todos formáis parte.

Esperamos que esta sea la primera de una línea formativa próspera.

¡Disfrutad con su lectura!

Dr. Francisco Javier Candel González

Servicio de Microbiología Clínica-Infecciosas.

Hospital Clínico San Carlos. IdISSC & IML.

Profesor asociado en CCSS. Departamento de Medicina.

Universidad Complutense de Madrid.

INFECCIÓN EN EL PACIENTE INMUNODEPRIMIDO

Nuestro día a día

SUMARIO

1. INFECCIÓN EN PACIENTE SOMETIDO A TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

A. INFECCIÓN BACTERIANA

Un paciente trasplantado hepático con una bacteriemia particularmente compleja 19
Estévez Alonso S., Fernández Yunquera A., de la Villa Martínez S., Cercenado Mansilla E., Valerio Minero M.

Una enfermedad típica en un lugar atípico 25
Cepa Díez F.A., Fernández López I., Martínez Solano J., Sousa Casanovas I., Muñoz García P., Valerio Minero M.

Abscesos múltiples durante el tratamiento de la microangiopatía trombótica en el paciente trasplantado renal 29
Encalada Landires M.A., Macías Carmona N., Rodríguez Ferrero M.L., Valenzuela Medina F.M., Muñoz García P., Valerio Minero M.

Ampliando fronteras, complicación precoz en el postoperatorio de un trasplante bipulmonar 33
Moltó Cuesta J., Casanovas García J., Berastegui García C., Martín Gómez M.T., Los Arcos Bertiz I.

¿Te gustaría saber si tu paciente está colonizado por una bacteria multirresistente antes de recibir un trasplante de órgano sólido? 39
Salto Alejandro S., Paniagua García M., Álvarez Marín R., Molina Gil-Bermejo J., Pachón J., Cisneros Herreros J.M.

B. INFECCIÓN FÚNGICA

Mediastinitis postquirúrgica y abscesos cerebrales en un receptor de trasplante cardíaco. Reporte de un caso y revisión de la literatura 44
Martínez-Martín P., Rosillo Rodríguez S., Marco Clement I., García Rodríguez J., Loeches-Yagüe B.

Un sorprendente diagnóstico incidental en un ecocardiograma transtorácico de control en paciente trasplantado cardíaco. ¿Cómo ha llegado hasta ahí el microorganismo? 51
Velasco de Andrés Á., Ramos Oliveira S., Veras Lista M., Tiago Silva J., López-Medrano F.

Neumonía bilateral en un paciente trasplantado renal 57
Horvath L., Villanueva M., Bodro M., Herrera S., Espasa M.

Stranger Things: un caso poco habitual de infección en el postoperatorio de un trasplante cardíaco 63
Aranda Martínez S., Blázquez Bermejo Z., Barrio-Gutierrez J.M., Machado Vilchez M., Muñoz García P., Valerio Minero M.

Una infección con "buen agarre" en paciente trasplantado cardíaco 68
Fernández Plaza J., Paniagua García M., Pérez López C., Rodríguez Urbistondo C., Álvarez Marín M.R.

Síndrome confusional y fiebre en postoperatorio de trasplante renal 75
Ansón Cadena M., Pineda Abel de la Cruz Í., Bilbao del Olmo I., Yuste Ara J.R., del Pozo León J.L.

Fiebre en trasplantada renal 79
Megino Moreno M.T., Enríquez Gómez A., Prieto Espinoza C., Valerio Minero M., Sanz García R.M.

Oftalmoplejia rápidamente progresiva en una paciente pediátrica con trasplante hepático	82
<i>Parcerisa Ledesma M., Vicente Ciurans M., Martín Gómez M.T., Padrós Fornieles C., Raig Soria L.</i>	

Rinosinusitis refractaria en trasplantado bipulmonar	88
<i>Casanovas García J., Moltó Cuesta J., Berastegui C., Martín-Gómez M.T., Gavalda J.</i>	

Enemigo silencioso y agresivo. Caso clínico de un trasplantado renal con síndrome febril	94
<i>Torres Ortiz J.A., Encalada Landires M.A., Macías Carmona N., Valerio Minero M., Rodríguez Ferrero M.L.</i>	

C. INFECCIÓN VÍRICA

Estreñimiento en paciente trasplantado cardíaco. A propósito de un caso	99
<i>Rodríguez Urbistondo C., Álvarez Marín R., Paniagua García M., Fernández Plaza J., Praena Segovia J.M.</i>	

Cruce de caminos en la inmunosupresión, la infección como elemento distractor	103
<i>Mora Jaén C., Pena Burgos E.M., Pérez Latorre L., Valerio Minero M., Tejerina Picado F.</i>	

Infección urinaria atípica en una receptora de trasplante reno-pancreático. Más allá de la hegemonía bacteriana	109
<i>Escudero-Saiz V.J., Cacho J., Herceda A., Ventura P., Bodro M.</i>	

Infección en el postoperatorio de trasplante de hígado: más allá de las terapias convencionales	113
<i>García-Bravo J.A., Fernandez-Yunquera A., Veintimilla C., Muñoz García P., Valerio Minero M.</i>	

D. INFECCIÓN PARASITARIA

Paciente trasplantado con citopenias. Un desafío diagnóstico y de manejo	119
<i>Blanes Hernández R., Tasis Pitarch M., Montero Alonso M., Calabuig Muñoz E., Salavert Lletí M.</i>	

El trasplante cardíaco que trajo más de una vida consigo	124
<i>Pulido González I., Lozano Jiménez A.I., Ginett Perdomo Perdomo A., Pérez López M., Jiménez González B.</i>	

Fiebre de origen atípico en paciente trasplantado renal	127
<i>Díaz Planellas S., Estévez A., Mora Jaén C., Huergo Fernández O., Nava Chávez C.C., Macías Carmona N., Rodríguez Ferrero M.L., Muñoz García P., Valerio Minero M.</i>	

E. INFECCIÓN MÚLTIPLE

Importancia del cribado de infección latente en candidatos a trasplante renal (TR): mención especial al migrante	130
<i>Peris A., Bracke C., Benitez R., Roure S., Pedro-Botet M.L.</i>	

Masa pulmonar en un paciente con trasplante cardíaco	136
<i>Fayos Pérez M., González-Olmedo J., Caso J.M., Pérez de Ayala A., López-Medrano F.</i>	

La inmunosupresión como "caja de pandora": múltiples complicaciones infecciosas tras el trasplante cardíaco	142
<i>Fernández López I., Cepa Díez F., Machado Vilchez M., Reigadas E., García-Clemente P., Martínez Solano J., Sousa I., Muñoz García P., Valerio Minero M.</i>	

2. INFECCIÓN EN PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

A. INFECCIÓN BACTERIANA

Cuando el pecho suena...	149
<i>Enríquez Gómez A., Megino Moreno M.T.</i>	

Integridad de la barrera hematoencefálica como factor clave en el diagnóstico diferencial del paciente inmunodeprimido con afectación SNC	154
<i>Valenzuela Espejo M., Díez C., Ruiz Serrano M.J., Muñoz García P., Mozo Ruiz M., Sans Moreno A.B., Pire García T., Osorio Prendes S., Aldámiz-Echevarría Lois T.</i>	

"Pollice verso" o el pulgar del revés de los emperadores romanos. Una sentencia dictaminada por el tratamiento con moduladores del punto de control inmunitario	160
<i>Escudero-Arnés G., Sánchez-Montalva A., Rodríguez-Pardo D., Espinosa-Pereiro J.</i>	

B. INFECCIÓN FÚNGICA

Deterioro cognitivo subagudo en paciente con leucemia linfática crónica	166
<i>Arroyo Gallego M., Candel González F.J., Matesanz David M., Escudero López-Cepero E.</i>	

Miopercarditis en paciente inmunodeprimido con sarcoidosis y síndrome mielodisplásico	173
<i>Bosch-Schips M., Novoa Jáuregui S., Rodríguez Ariza L., Martín-Gómez M.T., Los Arcos Bertiz I.</i>	

	Fiebre persistente en un paciente neutropénico con leucemia mieloide aguda	178
	<i>Goia F., Martín Dávila P., Fortún Abete J.</i>	
	Un flemon dental de difícil resolución como complicación post terapia CAR-T ANTI CD19	181
	<i>Santos C., Malaver R.J., Vázquez López L., López-Corral L., Pérez-López E.</i>	
	Misteriosa infección en paciente de 63 años con linfoma cerebral vinculado a la esencia oculta de la cocina japonesa	185
	<i>Ramírez-Hidalgo M., Rivero-Arango M.E., Delgado-Español I., Bellés-Bellés A., Prats-Sánchez I.</i>	
	Lesión cutánea no controlada: el inicio de una infección diseminada	188
	<i>García Jaén P., Avendaño Pita A., Vázquez López L.</i>	
C.	INFECCIÓN VÍRICA	
	¿Qué hace alguien como tú en un sitio como éste?	192
	<i>Gutiérrez-Villanueva A., García-García A., Gómez Nicolás C., Bocanegra Perez-Vizcaino A., Fernández-Cruz A.</i>	
	La clave está en la piel: paciente oncológico con una manifestación cutánea atípica	198
	<i>Pieras López M., Levy Blitchtein S., Esperalba Esquerre J., Lloret Sales A., Mendoza Palomar N.</i>	
D.	INFECCIÓN MÚLTIPLE	
	Activación macrófaga y alteración de las pruebas de función hepática en paciente postrasplante haploidéntico por enfermedad de Hodgkin	205
	<i>Avendaño Pita A., Blanco O., López Corral L., Sánchez Guijo F., Vázquez López L.</i>	
3.	INFECCIÓN EN PACIENTE PORTADOR DE ENFERMEDAD AUTOINMUNE	
A.	INFECCIÓN BACTERIANA	
	No todo es lo que parece en los pacientes con inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa	211
	<i>Viñola Hernández S., de la Sota-Montero R., de Granda-Orive J.I., Zarco C., Tiago Silva J.</i>	
	Presentación atípica de infección pulmonar en paciente con lupus y rituximab: un reto diagnóstico	217
	<i>Gil Rodríguez J., Martos Ruiz M., Gallardo Medina M., Muñoz Medina L., Callejas Rubio J.L.</i>	
B.	INFECCIÓN VÍRICA	
	La importancia de considerar un origen infeccioso ante cuadros neurológicos en pacientes inmunodeprimidos	222
	<i>Boto Martínez R., García Domínguez J.M., Valerio Minero M., Muñoz García P.</i>	
C.	INFECCIÓN MÚLTIPLE	
	Una combinación fatal	228
	<i>García-Bravo J.A., Ramírez Hidalgo M., Martínez Marcos F.J.</i>	
4.	INFECCIÓN EN PACIENTE PORTADOR DE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS	
A.	INFECCIÓN FÚNGICA	
	Cefalea y focalidad neurológica en paciente aparentemente sano	235
	<i>Gómez Tórtola A., Machado Vilchez M., García Domínguez J.M., Contreras Chicote A., Reigadas E., Carbone Campoverde J., Muñoz García P., Valerio Minero M.</i>	
B.	INFECCIÓN MIXTA MÚLTIPLE	
	Infección bacteriana recurrente tras cirugía compleja. Detectando nuevas inmunodeficiencias	241
	<i>Vionnet Salvo A., Moraru M., Sánchez Romero I., Jarque I., Carbone Campoverde J.</i>	
5.	TRASTORNOS O SÍNDROMES NO INFECCIOSOS	
	Fiebre y pancitopenia de origen desconocido en paciente postrasplante alogénico: consecuencias extraordinarias de la inmunosupresión	245
	<i>Fernández-Sánchez A., Clavo-Martín D., Baile-González M., Cabrero-Calvo M., Cabero-Martínez A.</i>	
	Fiebre de origen conocido, causa desconocida	250
	<i>Fuentes Morales C.T., Lobo A., Muñoz Leon J.A., García Bacelar A.</i>	
	Infiltrados pulmonares y eosinofilia en paciente filipino	254
	<i>Noblejas Mozo A., Martínez Robles E., Gutiérrez Sancerni B., Robles Marhuenda A.</i>	
	Lesiones hepáticas y adenopatías retroperitoneales en paciente trasplantado hepático	257
	<i>Pascual Coloma M., Bilbao del Olmo I., Pineda Abel de la Cruz I., Yuste Ara J.R., del Pozo León J.L.</i>	

INFECCIÓN EN EL PACIENTE INMUNODEPRIMIDO

Nuestro día a día

1.

INFECCIÓN EN PACIENTE SOMETIDO A TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

a. Infección bacteriana

UN PACIENTE TRASPLANTADO HEPÁTICO CON UNA BACTERIEMIA PARTICULARMENTE COMPLEJA

Estévez Alonso S, Fernández Yunquera A, de la Villa S, Cercenado Mansilla E, Valerio Minero M.

Palabras clave: enterococo, bacteriemia, oritavancina.

PRESENTACIÓN

Se trata de un varón trasplantado hepático que, tras un ingreso prolongado con múltiples intercurencias infecciosas, sufre una bacteriemia relacionada con un catéter venoso central por un *E. faecium* resistente a vancomicina.

Esta complicación está aumentando de prevalencia en las últimas décadas y se trata de un escenario complejo por la elevada morbilidad asociada, además de no ser sencilla la elección del tratamiento antibiótico. De hecho, el *E. faecium* tiene la peculiaridad de ser también resistente a linezolid y tedizolid, dificultando especialmente la decisión terapéutica. Finalmente, en nuestro caso, se optó por un régimen combinado consistente en oritavancina y fosfomicina, obteniéndose un satisfactorio control de la infección sin efectos adversos relacionados con el uso de estos dos antibióticos. En la línea con la literatura científica, como se evidencia en este caso, el tratamiento con oritavancina está indicado para infecciones por *E. faecium* resistentes a vancomicina, escenario en el que quedan pocas alternativas terapéuticas.

CASO CLÍNICO

Varón de 58 años derivado el 17/11/2023 desde la Unidad de Cuidados Intensivos de otro hospital, donde permanecía ingresado desde hacía 48 horas por un nuevo episodio de shock séptico de origen biliar, con fiebre de 39°C, dolor abdominal, vómitos y una analítica con leucopenia, plaquetopenia, hiperbilirrubinemia y elevación de reactantes de fase aguda (procalcitonina de 22 y proteína C reactiva de 80).

1. INFECCIÓN EN PACIENTE SOMETIDO A TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

El paciente presenta los siguientes antecedentes médicos relevantes:

- ⊗ **Alergia a:**
 - Ceftriaxona: 18/7/2006 reacción urticariforme durante su administración.
 - Piperacilina/tazobactam.
 - Pirazolonas.
 - Metoclopramida.
 - Anisakis. Marisco. Pescado.
- ⊗ **Hábitos tóxicos:** consumidor ocasional de cocaína. Fumador activo. Ex-consumidor de alcohol.
- ⊗ **Factores de riesgo cardiovascular:** hipertrigliceridemia en tratamiento con fibratos. No antecedentes ni de hipertensión ni de diabetes mellitus.
- ⊗ **Angiosarcoma de Kaposi**, en remisión completa tras tratamiento con doxorubicina.
- ⊗ **Crisis epilépticas** en contexto de procesos infecciosos y tratamiento con meropenem. En tratamiento antiepiléptico con lacosamida y eslicarbazepina.
- ⊗ **Déficit de vitamina D y ácido fólico**, suplementadas.
- ⊗ **Ferropenia sin anemia.**
- ⊗ **Trasplante hepático** en junio de 2004 por cirrosis alcohólica.
 - **Inmunosupresión:**
 - Inicialmente tacrolimus y esteroides. Experimentó un rechazo, tratado exitosamente con incremento de la dosis de tacrolimus. Debido a la aparición del sarcoma de Kaposi, se sustituyó tacrolimus por everolimus y se acabaron suspendiendo los esteroides.
 - **Serologías relevantes:**
 - Estudio serológico pretrasplante: anti-HBc IgG, positivo, anti-HBs, 725 UI/L, HBs-Ag, negativo, IgG CMV, negativo. IgG VHS, positivo, IgG VVZ, positivo.
 - Serología del donante: RPR, negativo. IgG VHH6, negativo, IgG VHH8, 1/80, IgG VEB, positivo, IgG CMV, positivo. IgG VHS, positivo, IgG VVZ, positivo, IgG *Toxoplasma*, negativo.
 - Se realizó profilaxis anti-CMV durante 4 meses con valganciclovir.
 - **Complicaciones más relevantes asociadas al trasplante:**
 - Estenosis de la anastomosis biliar, con **colangiopatía intrahepática de predominio izquierdo**. Realización de cirugía biliar derivativa en noviembre de 2007 y varios procedimientos endoscópicos. A pesar de ello, sufre diversos episodios de sepsis biliar y abscesos hepáticos, con múltiples aislamientos microbiológicos (*K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *E. coli*, *S. lutetiensis*, *E. casseliflavus*, *E. faecalis*, *C. freundii* y *S. viridans*). El último fue en un ingreso en septiembre y octubre de 2023, tratado con vancomicina y meropenem con posterior cambio a ceftazidima-avibactam, que se mantuvo de forma prolongada. Como complicación, presentó una candidemia por *Candida glabrata* en probable relación con infección del catéter venoso central de inserción periférica vs. de origen biliar, tratada con anidulafungina.
 - Hepatopatía del injerto con hipertensión portal compensada. Varices esofágicas medianas en profilaxis primaria.
 - Trombosis mural portal no anticoagulada, resuelta.
 - **Citopenias crónicas**, en contexto de hiperesplenismo y de origen farmacológico (everolimus).
- ⊗ **Carcinoma hepatocelular** estadio 0-A de la BCLC. Diagnóstico en septiembre de 2023. Se consensúa, inicialmente, manejo terapéutico mediante radioembolización transarterial.

Se realizó un TC abdominal donde no se evidenciaron abscesos hepáticos ni otros datos de complicación intraabdominal. Se inició antibioterapia empírica con meropenem, linezolid y anidulafungina,

suspendiendo linezolid tras crecimiento en hemocultivos de *K. pneumoniae*. Cumplió 7 días de tratamiento y luego fue suspendido. Tras mejoría, el paciente fue trasladado de la Unidad de Cuidados Intensivos a la Unidad de Trasplante Hepático.

Sin embargo, el 25/11/2023 presentó un nuevo pico febril, con aparición de un **absceso hepático** de 22x10 mm en el segmento V, no subsidiario de drenaje. Se extrajeron hemocultivos y se reinició meropenem. En pocas horas, se objetivó una bacteriemia por *E. faecium* sensible a vancomicina, por lo que se añadió ésta al tratamiento y se inició terapia de sellado de catéter venoso central con vancomicina.

El paciente, experimentó un nuevo empeoramiento el día 15/12/2023, con sospecha de nuevo episodio de **colangitis**, por lo que se escaló a ceftazidima-avibactam. Tras otras 3 semanas de antibioterapia, se suspendió ceftazidima-avibactam y anidulafungina, manteniéndose con vancomicina. En el TC del 15/01/2024, ya no se evidenció el absceso y se suspendió el tratamiento.

El paciente tuvo un nuevo deterioro clínico, esta vez por candidemia persistente por *C. glabrata*. Se sospechó origen intravascular vs. origen biliar vs. infección de catéter venoso central de inserción periférica. Se cambió la vía central, se realizó un fondo de ojo donde no se observaron datos compatibles con retinitis por *Candida* y se realizó un ecocardiograma transtorácico en el que no se objetivaron datos de endocarditis. El beta-D-glucano, solicitado en 6 ocasiones en semanas distintas, no se elevó en ningún momento. Además, experimentó una candiduria por *C. parapsilosis*, con un TC de abdomen que fue normal. El paciente recibió tratamiento con anidulafungina durante 3 semanas en total.

Teniendo en cuenta que el paciente había presentado hasta 5 episodios de sepsis biliar con desarrollo de abscesos hepáticos y que en las pruebas de imagen se identificó un lóbulo hepático izquierdo atrófico con dilatación de vía biliar intrahepática no subsidiaria de drenaje que condicionaba los episodios de sepsis biliar, se planteó realizar una hepatectomía izquierda quirúrgica vs. rádica mediante radioembolización transarterial, con el objetivo de tratar tanto el foco infeccioso como el hepatocarcinoma descrito en el segmento II.

Finalmente, el 25/01/2024 se realizó **hepatectomía izquierda quirúrgica**, se administró profilaxis antibiótica con ceftazidima/avibactam, vancomicina y anidulafungina iniciada 48 horas antes del procedimiento. Como complicaciones, experimentó un shock hemorrágico que requirió soporte vasoactivo con noradrenalina y transfusión de 9 concentrados de hematíes.

El 30/01/2024, el paciente sufre un nuevo pico febril de 38.1°C, a pesar de estar con ceftazidima/avibactam, vancomicina y anidulafungina, se extrajeron hemocultivos diferenciales y no se cambió la antibioterapia. El 02/02/2024, en los hemocultivos diferenciales, creció *E. faecium*, con un diferencial de tiempo que sugería infección relacionada con el catéter venoso central (vía yugular). El CVC fue extraído. El antibiograma preliminar informó como enterococo resistente a vancomicina que, finalmente, fue identificado como *E. faecium vanA*, pendiente del resto del antibiograma definitivo.

En ese momento, el paciente presentaba una **pancitopenia grave** de origen multifactorial (farmacológico y séptico, además del hiperesplenismo de base ya descrito). Por todo ello, se descarta el tratamiento con linezolid y se decidió comenzar, el 02/02/2024, con **tedizolid** 200 mg/24 horas. El paciente persistía con reactantes de fase aguda (RFA) elevados y picos de fiebre, sin otro foco nuevo conocido. Se realizó un ecocardiograma que descartó datos de endocarditis. El 07/02/2024 el antibiograma definitivo, confirmó *E. faecium* resistente a linezolid y tedizolid, sensible a fosfomicina, tigeciclina y daptomicina (aunque con un CMI de 4 µg/ml). Dado que la fosfomicina y la tigeciclina no son buenas opciones en monoterapia para el manejo de una bacteriemia por *E. faecium* y la daptomicina presentaba una CMI cercana al límite de la resistencia, se inició tratamiento con **oritavancina**, una primera dosis de 1200 mg, **asociándola a fosfomicina** intravenosa. Tras su administración, remite la fiebre en el paciente y mejoran los datos analíticos. Tras haber cumplido 1 semana de antibioterapia combinada, se suspendió la fosfomicina intravenosa y se repitió una dosis más de oritavancina de 800 mg. Los hemocultivos de control fueron negativos y no se repitieron más dosis de oritavancina por considerarse controlada la bacteriemia relacionada con el catéter.

ENTEROCOCOS

Los enterococos se encuentran entre los principales microorganismos causantes de bacteriemias, particularmente en entornos relacionados con la asistencia sanitaria. Estas infecciones constituyen un desafío al producirse frecuentemente en pacientes ancianos, frágiles e inmunodeprimidos y porque pueden albergar múltiples y complejos mecanismos de resistencia que limitan las opciones terapéuticas. En concreto, la bacteriemia por *E. faecium* está más frecuentemente asociada a un foco gastrointestinal, a bacteriemias relacionadas con catéteres, a la administración previa de antibioterapia de amplio espectro, a trasplante y cirrosis hepática.¹ Se ha observado que la prevalencia de bacteriemias por *E. faecium* resistente a vancomicina (VREf) es significativamente alta, especialmente en los países del Mediterráneo oriental.² Esto constituye un importante problema por las limitadas opciones terapéuticas disponibles, asociándose con una mayor morbilidad, mortalidad, estancia media hospitalaria y gasto sanitario en comparación con las bacteriemias por *E. faecium* sensibles a vancomicina.^{3,4}

Aunque, *E. faecalis* y *E. faecium* pertenecen al mismo género, presentan diferencias genéticas significativas y ambas especies requieren, en la mayoría de los casos, un enfoque terapéutico diferente. La ampicilina, piedra angular del tratamiento del *E. faecalis*, casi nunca es una opción terapéutica en el *E. faecium*, porque la mayoría de las cepas son resistentes debido a que expresan una *penicillin binding protein* de baja afinidad (PBP-5).¹

DISCUSIÓN

El problema representado en nuestro caso es que, en el escenario de un paciente hospitalizado, inmunosuprimido que ha recibido varios antibióticos por tiempos prolongados, es cada vez más frecuente encontrarse con una bacteriemia por un VREf. El metaanálisis realizado por V.M. Eichel *et al.* confirma otros estudios recientes sobre el aumento de la prevalencia de infecciones por VREf en diferentes entornos sanitarios, particularmente entre pacientes hospitalizados y vulnerables.³ En este sentido, es interesante destacar el papel de los métodos moleculares para caracterizar genéticamente a las cepas de VREf. El genotipo más prevalente es el vanA, seguido del vanB. Las cepas vanA serán resistentes a vancomicina y teicoplanina, mientras que las cepas vanB son resistentes generalmente solo a la vancomicina. Un operón vanC codificado cromosómicamente confiere un bajo nivel de resistencia a la vancomicina (CMI de 2 a 32 µg/ml) y se encuentra en *E. gallinarum* y *E. casseliflavus*, que son especies menos frecuentes.⁵

Las opciones terapéuticas para tratar un VREf se quedan limitadas básicamente a los siguientes antibióticos: teicoplanina (en caso de una cepa vanB), linezolid, tedizolid, daptomicina, tigeciclina, fosfomicina, quinupristina/dalfopristina y oritavancina. Aunque en este listado haya 8 estrategias de antibioterapia, veremos que sigue siendo un reto por numerosos motivos. El uso de teicoplanina, de entrada, queda limitado a los *E. faecium* vanB que, como hemos dicho, son menos frecuentes que las cepas vanA.⁶ Linezolid, si bien es cierto tiene una tasa de resistencia baja entre los VREf (1.1%),⁷ sus principales limitaciones son que se trata de un antibiótico bacteriostático y que tiene una toxicidad hematológica significativa, especialmente cuanto más prolongado sea el tratamiento. Tedizolid se asocia con menos mielotoxicidad, sobre todo menos tasa de trombocitopenia, pero sigue presentando la limitación de ser bacteriostático. De daptomicina es reseñable que se adquiere resistencia con cierta facilidad durante el tratamiento,¹ siendo necesario sospecharla especialmente si hay una bacteriemia persistente por *E. faecium*. Tal y como se señala en varios artículos, en ocasiones, se informa que la cepa de VREf es sensible a la daptomicina pero con una CMI cercana al punto de corte de resistencia. Estas cepas parecen tener ya varias mutaciones, concretamente en *liaFSR*, que acaban confiriendo la resistencia al antibiótico.⁸ La tigeciclina y la fosfomicina son antibióticos a emplear básicamente en combinación con otro agente, no en solitario. La quinupristina/dalfopristina son agentes también bacteriostáticos y tiene un uso muy anecdótico en España. No estaban incluidos en la lista previa ni la ceftarolina ni el ceftobiprol, porque presentan actividad *in vitro* contra *E. faecalis* resistente y sensible

a la vancomicina, pero no así contra *E. faecium*.⁸ Tampoco está incluida la dalbavancina, ya que solo tendría cierta actividad en las cepas vanB.⁵ Las tasas de resistencias asociadas a estos antibióticos, en el caso del *E. faecium*, según el metaanálisis de Masoud Dadashi *et al.* son 1.1% para linezolid, 1% para tigeciclina (tasa más alta en Europa, del 3.9%) y 9% para daptomicina.⁷

Todos estos factores explican que el tratamiento de los VREf suele ser linezolid o daptomicina, en ocasiones asociados a otros antibióticos para conseguir sinergias. No obstante, es interesante hablar de oritavancina.

Oritavancina es un glicopéptido semisintético, bactericida, estructuralmente correlacionado con la vancomicina. Los estudios han demostrado una potente actividad *in vitro* contra *S. aureus* metilicilina-sensible, *S. aureus* metilicilina-resistente, *S. aureus* resistentes a vancomicina, estafilococos coagulasa negativos sensible a metilicina y resistentes a metilicina, además de ser activo frente a microorganismos anaerobios como los *C. difficile*, *C. perfringens*, *PeptoStreptococcus* spp. y *C. acnés*.⁹ Además, exhibe una potente actividad contra los enterococos, incluidos las variantes resistentes a la vancomicina con fenotipos vanA y vanB.¹⁰ Por el momento, no hay descrito ningún caso de infección por una cepa de *E. faecium* que sea resistente a oritavancina. Oritavancina ha sido aprobada por la EMA y la FDA para infecciones de piel y partes blandas por cocos gram positivos. Su principal ventaja, más allá de ser un tratamiento interesante para cocos gram positivos que sean resistentes a otros antibióticos, es que tiene una semivida muy prolongada, de 250 horas, con una alta capacidad de penetración a los tejidos por ser lipofílico.¹¹ Por ello, el potencial uso clínico de este fármaco es mucho más amplio y su administración *off-label* es cada vez mayor.⁹ Concretamente, el uso de oritavancina está descrito con buenas tasas de eficacia para el tratamiento de endocarditis infecciosa tanto de válvula nativa como protésica (especialmente en casos de pacientes usuarios de drogas vía parenteral), endocarditis asociada a dispositivos cardíacos eléctricos, osteomielitis e infecciones articulares (incluyendo la infección de prótesis articulares), infecciones endovasculares e infecciones endovasculares en pacientes trasplantados.^{9,12} Hay escasa información sobre el uso de oritavancina para infecciones intraabdominales y el único caso de infección del SNC no consiguió adecuadas concentraciones en el LCR y ocurrió fracaso terapéutico.⁹

Finalmente, destacar que el motivo por el que asociamos en nuestro caso oritavancina con fosfomicina es porque esta combinación ha sido probada *in vitro* e *in vivo*, demostrándose sinergismo. Las ventajas que aporta esta combinación son las siguientes: la capacidad de crear sinergia con oritavancina reduciendo las CMI, asociar a un fármaco lipofílico uno hidrófilo, ideal para tratar infecciones endovasculares, y proporcionar una combinación útil cuando hay infecciones con formación de *biofilm*.¹³

CONCLUSIONES

- El tratamiento combinado con oritavancina y fosfomicina consiguió un satisfactorio control de la infección sin efectos adversos relacionados con el uso de estos dos antibióticos reseñables.
- Este caso va en línea de la literatura científica que posiciona el uso de la oritavancina en pacientes con infecciones por VREf.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rosselli Del Turco E, Bartoletti M, Dahl A, Cervera C, Pericàs JM. How do I manage a patient with enterococcal bacteraemia? *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(3):364–71. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2020.10.029>
2. Jabbari Shiadeh SM, Pormohammad A, Hashemi A, Lak P. Global prevalence of antibiotic resistance in blood-isolated *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*: a systematic review and meta-analysis. *Infect Drug Resist.* 2019;12:2713–2725. Published 2019 Sep 2. doi:10.2147/IDR.S206084
3. Eichel VM, Last K, Brühwasser C, von Baum H, Dettenkofer M, Götting T, et al. Epidemiology and outcomes of vancomycin-resistant enterococcus infections: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Infect.* 2023;141:119–28. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2023.09.008>
4. Dadashi M, Sharifian P, Bostanshirin N, et al. The Global Prevalence of Daptomycin, Tigecycline, and Linezolid-Resistant *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* Strains From Human Clinical Samples: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:720647. Published 2021 Sep 10. doi:10.3389/fmed.2021.720647
5. Khan A, Miller WR, Axell-House D, Munita JM, Arias CA. Antimicrobial Susceptibility Testing for Enterococci. *J Clin Microbiol.* 2022;60(9):e0084321. doi:10.1128/jcm.00843-21
6. Echeverría-Esnal D, Sorli L, Navarrete-Rouco ME, et al. Ampicillin-resistant and vancomycin-susceptible *Enterococcus faecium* bacteremia: a clinical narrative review. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2023;21(7):759–775. doi:10.1080/14787210.2023.2223977
7. Dadashi M, Sharifian P, Bostanshirin N, et al. The Global Prevalence of Daptomycin, Tigecycline, and Linezolid-Resistant *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* Strains From Human Clinical Samples: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:720647. Published 2021 Sep 10. doi:10.3389/fmed.2021.720647
8. Rincón S, Panesso D, Díaz L, et al. Resistencia a antibióticos de última línea en cocos Gram positivos: la era posterior a la vancomicina [Resistance to “last resort” antibiotics in Gram-positive cocci: The post-vancomycin era]. *Biomedica.* 2014;34 Suppl 1(01):191–208. doi:10.1590/S0120-41572014000500022
9. Micheli G, Chiuchiarelli M, Taccari F, Fantoni M. The role of long-acting antibiotics in the clinical practice: a narrative review. *Infez Med.* 2023;31(4):449–465. Published 2023 Dec 1. doi:10.53854/liim-3104-4
10. Carcione D, Intra J, Andriani L, et al. New Antimicrobials for Gram-Positive Sustained Infections: A Comprehensive Guide for Clinicians. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023;16(9):1304. Published 2023 Sep 15. doi:10.3390/ph16091304
11. Baiardi G, Cameran Caviglia M, Piras F, et al. The Clinical Efficacy of Multidose Oritavancin: A Systematic Review. *Antibiotics (Basel).* 2023;12(10):1498. Published 2023 Sep 29. doi:10.3390/antibiotics12101498
12. Lupia T, De Benedetto J, Bosio R, Shbaklo N, De Rosa FG, Corcione S. Role of Oritavancin in the Treatment of Infective Endocarditis, Catheter- or Device-Related Infections, Bloodstream Infections, and Bone and Prosthetic Joint Infections in Humans: Narrative Review and Possible Developments. *Life (Basel).* 2023;13(4):959. Published 2023 Apr 6. doi:10.3390/life13040959
13. Lagatolla, C.; Mehat, J.W.; La Ragione, R.M.; Luzzati, R.; Di Bella, S. In Vitro and In Vivo Studies of Oritavancin and Fosfomycin Synergism against Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium*. *Antibiotics* 2022, 11,1334. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11101334>

UNA ENFERMEDAD TÍPICA EN UN LUGAR ATÍPICO

Cepa Díez F.A., Fernández López I., Martínez Solano J., Sousa Casasnovas I., Muñoz García P., Valerio Minero M.

PRESENTACIÓN

En este caso, se expone el proceso diagnóstico y tratamiento de una neumonía nosocomial por *Legionella* en un paciente con trasplante cardíaco y una estancia larga en la Unidad Coronaria.

CASO CLÍNICO

Se trata de un varón de 72 años de origen español. No bebedor ni consumidor de otros tóxicos. Con antecedentes de hipertensión arterial, dislipemia, enfermedad renal crónica y cardiopatía isquémica con insuficiencia cardíaca refractaria, por lo que se realizó trasplante cardíaco ortotópico el 15/11/2023.

Tuvo un ingreso prolongado en la Unidad Coronaria (UC) donde presentó múltiples complicaciones postrasplante, a destacar: edema agudo de pulmón e inestabilidad hemodinámica con necesidad de fármacos vasoactivos y neumonía bacteriémica asociada a ventilación mecánica (NAVM) por *Stenotrophomonas maltophilia* (R a TMP/SMX) que fue tratada con cefiderocol y, después, un segundo episodio de NAVM por *Staphylococcus aureus* meticilin-sensible (SAMS) que se trató con cefazolina.

Un mes postrasplante, el paciente continuaba en la UC, cuando sufrió un nuevo deterioro de la función respiratoria. En dicho momento, el paciente permanecía intubado, tenía aumento de las necesidades de oxígeno y salida de secreciones amarillentas por la traqueostomía. Evolucionó en pocas horas hacia inestabilidad hemodinámica que requirió soporte vasoactivo.

En la **exploración física**, se auscultaban abundantes crepitantes en ambos campos pulmonares, e hipoventilación de predominio basal. No se evidenciaron otras alteraciones abdominales, ni lesiones cutáneas de nueva aparición.

Se realizó **radiografía de tórax** en la que se describieron opacidades pulmonares múltiples en relación con probable bronconeumonía, además de datos de sobrecarga hídrica (**Figura 1**).

En **análisis de sangre**, destacaba leucocitosis de $10.70 \times 10^3/\mu\text{L}$ con neutrofilia, creatinina de 2.59 mg/dL y proteína C reactiva 56.1 mg/L.

Se realizó **ecocardiograma transesofágico** donde no se observaron signos compatibles con endocarditis infecciosa.

En ese contexto, se extrajo muestra mediante aspirado traqueal para realización de PCR multiplex (FilmArray®), tinción de gram, cultivo de bacterias, auramina, cultivo de micobacterias, PCR de *M. tuberculosis*, tinción de calcofluor, PCR de *Pneumocystis*, cultivo de hongos y antígeno de *Aspergillus*.

Además, se realizó PCR de Citomegalovirus en sangre, hemocultivos, beta D glucano y antígeno de *Aspergillus* en suero. De todo ello, se obtuvo resultado positivo en FilmArray® para *Legionella pneumophila*, resultando el resto de pruebas negativas. Por ello, se inició levofloxacino 250 mg/24 horas ajustado a función renal creciendo la *Legionella* posteriormente en el cultivo.

Se avisó a Medicina Preventiva y se tomaron las medidas epidemiológicas necesarias en la UC y otras Unidades del hospital, afortunadamente no existieron más casos relacionados en los meses subsecuentes.

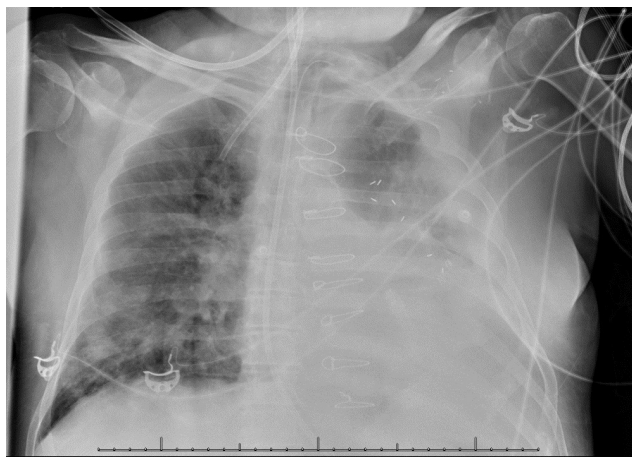


Figura 1. Radiografía de tórax con infiltrados bilaterales, de predominio izquierdo.

Opacidades pulmonares múltiples en relación con probable bronconeumonía, además de datos de sobrecarga hídrica.

LEGIONELLA

La *Legionella* es un bacilo gram negativo aerobio estricto, siendo el único género de la familia *Legionellaceae*. Hay, al menos, 30 especies descritas como causantes de enfermedad en el ser humano, entre ellas la Lp1 es la más virulenta y comunmente implicada en enfermedad,¹ suponiendo hasta el 82,9% de los casos confirmados mediante cultivo en Europa.² Especies de *Legionella* no pneumophila son más frecuentes en pacientes inmunocomprometidos, siendo las más frecuentes *L. micdadei*, *L. bozemanii* y *L. dumoffi*.

Su **distribución** es ubicua en medios acuáticos, presentando mejor crecimiento en torno a 35°C e inhibiéndose por debajo de 20°C. Sobrevive como parásito intracelular de amebas, protozoos y hongos mucosos.

Se transmite por inhalación de aerosoles (torres de refrigeración, fontanería doméstica, *spas*, dispositivos para ventilación y nebulizadores, sondas u otros dispositivos nasogástricos) y menos frecuentemente por microaspiración de agua contaminada o inoculación a través de heridas quirúrgicas.

Son **factores de riesgo** los siguientes: varón, >50 años, tabaquismo, alcoholismo, enfermedades crónicas (DM; ERC; EPOC; IC), inmunodepresión (tumores sólidos, neoplasias hematológicas, corticoides, quimioterapia, antiTNF, trasplantados), sobrecarga de hierro o viajes recientes.

La **incidencia global** es desconocida ya que se trata de una patología infradiagnosticada e infra-declarada. Produce del 2 al 9% (estimado) de los casos de neumonías adquiridas en la comunidad (NAC). Del total de casos declarados, un 74% son adquiridos en la comunidad, 8% en viajes y 7% relacionados con la asistencia sanitaria (mortalidad 8%, 5.5% y 29%, respectivamente).³

La infección por esta bacteria tiene dos cuadros clínicos clásicamente descritos: la fiebre de Pontiac y la enfermedad del legionario. Este primero se presenta como un cuadro catarral autolimitado de 3 a 5 días de duración y no requiere tratamiento antibiótico. El segundo, por otra parte, tiene una expresión clínica similar a una neumonía neumocócica u otras neumonías bacterianas,³ revistiendo mayor gravedad y llegando en pacientes inmunodeprimidos a una mortalidad mayor al 25% en algunas series de casos.⁴

Para el **diagnóstico** existen varios tipos de pruebas microbiológicas disponibles: las basadas en cultivo y las no basadas en cultivo, siendo la más ampliamente utilizada de este último grupo, el **test de detección de antígeno en orina**. Se trata de la técnica diagnóstica más rápida, positiviza a las 48-72h del inicio de la clínica y puede permanecer positivo desde semanas a meses (incluso a pesar de tratamiento correcto y curación). Como limitación solo detecta serotipo Lp1. La sensibilidad es menor en pacientes con infección nosocomial o inmunodeprimidos en los que hay mas legionelosis

por especies no *pneumophila* o por cepas no Lp1Mab3/1.³ Ante casos sospechosos con antigenuria negativa se pueden realizar otras técnicas como las moleculares que pueden mejorar el diagnóstico al detectar secuencias genéticas de distintas especies y serogrupos, incluso en muestras con baja carga bacteriana o una vez iniciado el tratamiento.

La técnica diagnóstica considerada *gold standard* sería el cultivo de secreciones del tracto respiratorio inferior, sembrado en medio BCYE y siendo su sensibilidad variable en función de la calidad de la muestra, antibiotico previo, condiciones de crecimiento o severidad de enfermedad. A pesar de ser esta la técnica de referencia, solo un 5-12% de los casos de enfermedad por *Legionella* se confirman mediante cultivo.

El **tratamiento** de la enfermedad del legionario requiere antibióticos bactericidas y efectivos a nivel intracelular, sin diferencias en el abordaje entre los casos nosocomiales o adquiridos en la comunidad. Es de elección el empleo de fluoroquinolonas (levofloxacino) o macrólidos, siendo normalmente sensible también a tetraciclinas o rifampicina.⁴

Los pacientes con infección por *Legionella* adquirida en el hospital presentan estabilización clínica más tardía, mayor estancia hospitalaria y mayor mortalidad.⁵

DISCUSIÓN

La neumonía por *Legionella* es una patología que habitualmente se asocia a adquisición comunitaria. Su diagnóstico en pacientes ingresados es complicado dada su baja frecuencia existiendo, en estos casos, un peor pronóstico dada su mayor mortalidad y acentuándose este hecho en el caso de pacientes inmunodeprimidos. Por ello, es importante mantener siempre un cierto nivel de sospecha sobre esta patología ante un caso de neumonía nosocomial.

El paciente inmunodeprimido tiene un mayor riesgo de infección respecto a la población general, presentando infecciones de mayor gravedad por microorganismos comunes o infecciones por microorganismos que normalmente presentan baja virulencia para individuos no inmunocomprometidos.

La infección pulmonar es la infección invasiva tisular más frecuente en este grupo de pacientes siendo el diagnóstico precoz y el tratamiento dirigido especialmente relevante de cara a mejorar la supervivencia.

En el caso de receptores de trasplante de órgano sólido (TOS), se ha observado un aumento de las infecciones oportunistas dado el aumento de la supervivencia de este grupo y es ya bien sabido que las infecciones adquiridas en los primeros 6 meses tras el trasplante aumentan la morbilidad de estos pacientes.

Ante un paciente inmunodeprimido con sospecha de infección respiratoria o infiltrados pulmonares en la prueba de imagen, el abordaje normalmente requerirá de ingreso hospitalario para realización de estudio microbiológico y adecuación del tratamiento antimicrobiano.

Ocasionalmente, es necesaria la realización de una TC torácica debido a la ausencia de infiltrados en la radiografía de tórax.⁶

Siempre es importante tener en cuenta los antecedentes epidemiológicos del paciente y descartar los microorganismos atípicos, ya que en el caso de los pacientes trasplantados dada la deficiencia de linfocitos T, cobran relevancia las infecciones por bacterias atípicas y otros microorganismos oportunistas.⁷

En un estudio de cohortes retrospectivo en el que participaron 51 centros con una n=101 se describen como factores de riesgo, tras análisis multivariante con $p<0.05$, la presencia de síntomas respiratorios, el derrame pleural, linfopenia menor a $500/\text{mm}^3$ y el resultado negativo de la antigenuria al inicio del cuadro.² Por otro lado, en el mismo estudio, se observó en el subgrupo de paciente con trasplante cardíaco una OR de 10.3 significativa ($p=0.004$) para neumonía severa por *Legionella*, si bien esta asociación no demostró significación estadística tras el análisis multivariante.

CONCLUSIONES

- ⊗ La infección por *Legionella* spp. es una patología de especial relevancia en Atención Sanitaria Hospitalaria, pues los hospitales son lugares idóneos para su transmisión.
- ⊗ Se calcula que *Legionella* spp. coloniza los sistemas de distribución de agua caliente en el 12-70% de hospitales.
- ⊗ Dada la amplia presencia de comorbilidad y factores de riesgo (inmunodepresión) entre los pacientes ingresados, que implican peor evolución y mayor mortalidad, cobra mayor importancia la pronta identificación del cuadro así como el correcto manejo antimicrobiano y estudio del caso/brote.

BIBLIOGRAFÍA

1. Azoulay E, Russell L, Van de Louw A, Metaxa V, Bauer P, Povoas P, et al. Diagnosis of severe respiratory infections in immunocompromised patients. *Intensive Care Med.* 2020;46(2):298-314.
2. Thizy G, Flahault A, Scemla A, Roux O, Jarraud S, Lebeaux D, et al. Legionnaires' Disease in Solid Organ Transplant Recipients: A Decade-long Nationwide Study in France. *Chest.* 2023.
3. Cunha BA, Burillo A, Bouza E. Legionnaires' disease. *Lancet.* 2016;387(10016):376-85.
4. Burillo A, Pedro-Botet ML, Bouza E. Microbiology and Epidemiology of Legionnaire's Disease. *Infect Dis Clin North Am.* 2017;31(1):7-27.
5. Dagan A, Epstein D, Mahagneh A, Nashashibi J, Geffen Y, Neuberger A, et al. Community-acquired versus nosocomial Legionella pneumonia: factors associated with Legionella-related mortality. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021;40(7):1419-26.
6. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med.* 2007;357(25):2601-14.
7. Mian M, Natori Y, Ferreira V, Selzner N, Husain S, Singer L, et al. Evaluation of a Novel Global Immunity Assay to Predict Infection in Organ Transplant Recipients. *Clin Infect Dis.* 2018;66(9):1392-7.

ABSCESOS MÚLTIPLES DURANTE EL TRATAMIENTO DE LA MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA EN EL PACIENTE TRASPLANTADO RENAL

Encalada-Landires M.A., Macías-Carmona N., Rodríguez Ferrero M.L., Valenzuela-Medina F.M., Muñoz García P., Valerio Minero P.

Palabras clave: *eculizumab, trasplante renal, Nocardiosis.*

PRESENTACIÓN

Las infecciones oportunistas después del primer año de trasplante son poco comunes. Suelen aparecer cuando es necesario aumentar la inmunosupresión debido al tratamiento de los episodios de rechazo activo.

Se describe el caso clínico de una paciente con la aparición de abscesos subcutáneos producido por *Nocardia farcinica*, que aparece varios meses después del tratamiento de un episodio de rechazo activo celular asociado a una microangiopatía trombótica, por lo que recibió altas dosis de corticosteroides, además de eculizumab.

CASO CLÍNICO

Mujer de 62 años, hipertensa, portadora de primer trasplante renal de donante fallecido desde el 2006 por Enfermedad Renal Crónica, probablemente secundaria a glomerulonefritis (no se realizó biopsia al momento del diagnóstico).

Como inmunosupresión, tomaba prednisona 10 mg cada 24 horas, everolimus 1 mg cada 12 horas y tacrolimus 3 mg cada 24 horas.

Desde el 2006, presentaba función estable del injerto renal con valores de creatinina de 0.8-0.9 mg/dL. Durante el 2021, se objetivó deterioro progresivo de la función renal hasta alcanzar valores de creatinina en sangre de 2,96 mg/dL a inicios del 2022; asociaba, además, plaquetopenia (107.000/ μ l), anemia (Hb: 10,7 g/dL), elevación de LDH, microhematuria y proteinuria de 475 mg en orina de 24 horas. Recibió 3 bolos de metilprednisolona 250 mg e inmunoglobulinas 20 g con mejoría parcial. A pesar de eso, presentó un nuevo episodio de deterioro de función renal con creatinina de 2,75 mg/dL, aumento de la proteinuria hasta 2700 mg en orina de 24 horas, mayor hematuria y persistencia de plaquetopenia. La paciente ingresó para reiniciar corticoterapia y sustituir everolimus por micofenolato. Se realizó biopsia renal en donde se encontró datos de microangiopatía trombótica y sospecha de rechazo activo celular. En el estudio genético y funcional del complemento, se le diagnosticó como portadora de polimorfismo de riesgo para síndrome urémico hemolítico atípico (SHUa) en CFH (CFH-H3) en heterocigosis (Genotipo CFH-H3/CFH-H4b); portadora de la delección CFHR3-CFHR1 en heterocigosis, sin anticuerpos anti-Factor H. Con estos resultados, en 2022, se inició eculizumab quincenal con clara mejoría de la función renal hasta 1,5 mg/dL de creatinina y resolución de las otras alteraciones.

Finalmente, durante el 2023, la medicación que recibía era: prednisona 10 mg cada 24 horas, everolimus 1 mg cada 12 horas, tacrolimus 3 mg cada 24 horas y eculizumab quincenal.

Recibió vacunación frente a *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *N. meningitidis*. Además de profilaxis antibiótica con amoxicilina durante un tiempo, por infecciones urinarias recurrentes.

Acudió a Urgencias, en noviembre de 2023, refiriendo aparición de una lesión ampollosa de 4 semanas de evolución en la cadera izquierda que drenó espontáneamente, dejando una úlcera de 1,5 x 1 cm que no

1. INFECCIÓN EN PACIENTE SOMETIDO A TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

cicatrizaba; 2 semanas después, notó una tumoración fluctuante y dolorosa de 5x5 cm sobre parrilla costal izquierda. Además, 1 semana antes de acudir a Urgencias, refiere haber comenzado con tos seca y astenia. Negaba otra sintomatología a la anamnesis dirigida por aparatos y sistemas. No refirió contacto con animales, ni actividades en medio rural.

En analítica al ingreso, presentaba leucocitosis de 18.700/ μ L a expensas de neutrófilos, con plaquetas normales. Función del injerto renal estable en 1,3 mg/dL de creatinina, procalcitonina en rango normal y PCR en 46,4 mg/L. Sin elevación de enzimas hepáticas.

Valorada inicialmente por cirugía general, se drenó el absceso con salida de abundante material purulento. No se enviaron muestras para estudio microbiológico. Se inició antibioterapia empírica con amoxicilina/ácido clavulánico y se ingresó en planta de Nefrología.

Ante la evolución desfavorable de la úlcera, incremento de la tos y persistencia de alteraciones analíticas, se tomó biopsia de los bordes de la lesión para estudio microbiológico. A las 48 horas de cultivo en condiciones de aerobiosis, se aisló *Nocardia farcinica* en cultivo puro en agar sangre. La identificación se realizó mediante MALDITOF-MS a partir de colonia (Figura 1).

Se solicitó estudio de extensión. En tomografía de tórax, destacaba una opacidad consolidativa mal definida en segmento posterobasal del LID sugerente de foco de bronconeumonía. Además, se describía una lesión captante de contraste en anillo a nivel de vasto externo izquierdo (Figuras 2, 3).

En la tomografía craneal presentaba un milimétrico nódulo en la sustancia blanca del lóbulo temporal izquierdo, con edema vasogénico perilesional, sin signos de complicación. Se realiza una resonancia magnética en donde se observa la presencia de absceso cerebral temporal izquierdo (Figura 3).

Con estos datos, se inició linezolid y meropenem de forma empírica. Se suspendió el eculizumab definitivamente.

En el antibiograma, se informó de resistencia a quinolonas y carbapenems; sensibilidad a vancomicina, linezolid, trimetoprim/sulfametoxazol. Por lo que se optimizó antibioterapia a linezolid y trimetoprim/sulfametoxazol. Se realizó fibrobroncoscopia para obtener un lavado bronco-alveolar para estudio microbiológico, sin aislamiento de microorganismos.

A las 4 semanas de tratamiento adecuado, la paciente presentaba buena evolución de lesiones cutáneas, sin embargo, desarrolló toxicidad hematológica por linezolid, por lo cual se reemplazó por tedizolid 200 mg cada 24 horas y se mantuvo trimetoprim/sulfametoxazol ajustado a función renal hasta completar, al menos, 6 meses de tratamiento.

A los 4 meses de tratamiento, se realizaron pruebas de imagen de control, con desaparición de las lesiones.

NOCARDIA FARCINICA

Nocardia es una bacteria grampositiva, ramificada, filamentosa, que puede causar infecciones graves. Es saprófita y se puede hallar en agua, tierra y vegetación en descomposición.¹

La inmunidad mediada por linfocitos T y los macrófagos pulmonares juegan un papel importante en la prevención de nocardiosis, por lo tanto, la inmunosupresión recibida para prevenir el rechazo de órganos trasplantados aumenta el riesgo de nocardiosis.¹ La incidencia de nocardiosis es de menos del 1% en trasplante renal y hepático. Los niveles elevados de inhibidores de calcineurina en el mes previo, la infección por Citomegalovirus en los 6 meses previos, el uso de corticoides y de tacrolimus, se han asociado de manera independiente al riesgo de infección por nocardiosis.²

DISCUSIÓN

Los principales órganos afectados en la nocardiosis en pacientes trasplantados renales son los pulmones y el sistema nervioso central, siendo la manifestación inicial, la clínica respiratoria. En este caso, la afectación inicial había sido la cutánea. Durante el estudio de extensión se diagnosticó una nocardiosis diseminada, dada la presencia de un absceso cerebral en la resonancia magnética, un



Figura 1. Colonias de *N. farcinica* (cultivo en agar sangre)



Figura 2. Tomografía de tórax: opacidad consolidativa mal definida en segmento posterobasal del lóbulo inferior derecho sugere de focos de bronconeumonía.



Figura 3. Tomografía abdómino-pélvica: Lesión cantante de contraste en anillo en vasto izquierdo

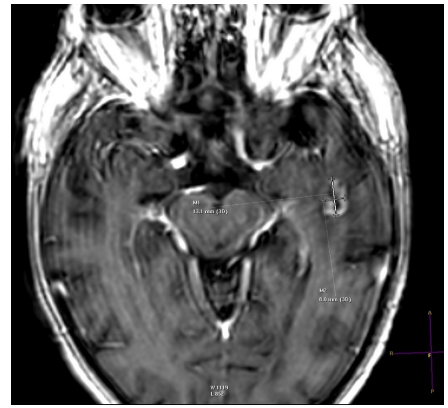


Figura 4. Absceso cerebral

infiltrado pulmonar y un absceso muscular en el muslo, visualizados en una tomografía; aunque se encontraba neurológicamente asintomática y con escasos síntomas respiratorios.

Los pacientes trasplantados renales reciben profilaxis con cotrimoxazol para prevenir infecciones oportunistas por *Toxoplasma* y *Pneumocystis*, pero han existido reportes de infecciones por *Nocardia* a pesar de la profilaxis con cotrimoxazol.³

La nocardiosis puede presentarse desde el primer año postrasplante, con reportes de hasta los 34 meses posterior al trasplante.⁴ En el caso clínico presentado, la nocardiosis se presentó a los 17 años del trasplante, coincidiendo con la administración de bolos de metilprednisolona y del eculizumab, aunque con la administración de este último, no se ha asociado a la susceptibilidad de infecciones por *Nocardia*.⁵

Los sitios de afectación más común son los pulmones, el sistema nervioso central y la piel. Las especies de *Nocardia* que más se asocian a infección en pacientes trasplantados son *N. farcinica*, *N. nova complex*, *N. cyriacigeorgica*, *N. abscessus*, *N. veterana*.⁶

1. INFECCIÓN EN PACIENTE SOMETIDO A TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

Nocardia farcinica puede ser resistente a beta-lactámicos. En nuestro caso, presentaba resistencia a meropenem, por lo que fue necesario tratar con linezolid y cotrimoxazol. La duración del tratamiento es de al menos 6 meses, sobre todo si existe afectación del sistema nervioso central.⁷

CONCLUSIONES

- Las infecciones son una causa común de morbi-mortalidad en los receptores de trasplante de órgano sólido.
- Dependiendo del tiempo de evolución, tras el trasplante, se pueden identificar tres momentos: el primer mes, en el que son frecuentes las infecciones nosocomiales; del primer mes al primer año postrasplante, en donde son más características las infecciones por microorganismo oportunistas; y finalmente después del primer año, las más importantes son las infecciones comunitarias.
- Pasado el primer año las infecciones por microorganismos oportunistas son poco comunes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Coussement, J., Lebeaux, D., Rouzaud, C., & Lortholary, O. (2017). Nocardia infections in solid organ and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 30(6), 545–551. <https://doi.org/10.1097/qco.0000000000000404>
2. Agrawal A, Ison MG, Danziger-Isakov L. Long-Term Infectious Complications of Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022 Feb;17(2):286-295. doi: 10.2215/CJN.15971020. Epub 2021 Apr 20. PMID: 33879502; PMCID: PMC8823942
3. Yetmar, Z. A., Chesdachai, S., Duffy, D., Smith, B. H., Challener, D. W., Seville, M. T., Bosch, W., & Beam, E. (2023). Risk factors and prophylaxis for nocardiosis in solid organ transplant recipients: A nested case-control study. *Clinical Transplantation*, 37(9), e15016. <https://doi.org/10.1111/ctr.15016>
4. Coussement, J., Lebeaux, D., van Delden, C., Guillot, H., Freund, R., Marbus, S., Melica, G., Van Wijngaerden, E., Douvry, B., Van Laecke, S., Vuotto, F., Tricot, L., Fernández-Ruiz, M., Dantal, J., Hirzel, C., Jais, J.-P., Rodríguez-Nava, V., Lortholary, O., Jacobs, F., & European Study Group for Nocardia in Solid Organ Transplantation. (2016). Nocardia infection in solid organ transplant recipients: A multicenter European case-control study. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 63(3), 338–345. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw241>
5. Davis JS, Ferreira D, Paige E, Gedye C, Boyle M. Infectious Complications of Biological and Small Molecule Targeted Immuno-modulatory Therapies. *Clin Microbiol Rev*. 2020 Jun 10;33(3):e00035-19. doi: 10.1128/CMR.00035-19. PMID: 32522746; PMCID: PMC7289788.
6. Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y prácticas. - 8. edición. (2016). Elsevier Saunders.
7. Sogbe, M., Di Frisco, M., & Del Pozo, J. L. (2023). Efficacy and safety of long-term use of tedizolid in disseminated nocardiosis after heart transplantation. *Transplant Infectious Disease: An Official Journal of the Transplantation Society*, e14174. <https://doi.org/10.1111/tid.14174>

AMPLIANDO FRONTERAS, COMPLICACIÓN PRECOZ EN EL POSTOPERATORIO DE UN TRASPLANTE BIPULMONAR

Moltó Cuesta J., Casanovas García J., Berastegui C., Martín-Gómez García M.T., Los Arcos Bertiz I.

Palabras clave: derrame pleural; trasplante pulmonar; postoperatorio reciente.

PRESENTACIÓN

El origen de las infecciones en el primer mes tras el trasplante pulmonar incluye la transmisión del donante, infecciones preexistentes en el receptor, complicaciones infecciosas de la cirugía y la hospitalización. La isquemia y denervación inherentes al trasplante comprometen mecanismos de defensa local y facilitan la proliferación de microorganismos. No hay pautas establecidas sobre la selección ni duración de antibióticos en estos pacientes, aunque se recomienda una profilaxis adaptada a los aislamientos del donante y del receptor.

CASO CLÍNICO

Mujer de 38 años con linfangioleiomiomatosis pulmonar. Como complicaciones, había presentado un neumotórax bilateral que precisó talcaje previo y, además, había experimentado un empeoramiento funcional progresivo en los últimos dos años, manifestándose en forma de disnea y desaturación con requerimientos de oxigenoterapia suplementaria. La paciente se encontraba bajo tratamiento con rapamicina desde 2012, por progresión de la enfermedad y fue aceptada para trasplante bipulmonar en 2021, realizándose finalmente en 2023.

El donante fue un hombre de 21 años sin antecedentes patológicos previos, natural de nuestro país. Se realizó donación de órganos en asistolia controlada. Como incidencias, durante la cirugía se encontraron extensas adherencias en la pared torácica de la receptora que prolongaron los tiempos de isquemia a 5 y 7 h en pulmón izquierdo y derecho, respectivamente. Además, requirió politransfusión de hemocomponentes.

La paciente recibió un pulso de corticoides como tratamiento inmunosupresor de inducción e inició tratamiento inmunosupresor convencional con tacrolimus, ácido micofenólico y corticoides sistémicos a dosis altas. Se realizó profilaxis quirúrgica con amoxicilina/clavulánico 2 g/8h y ceftazidima 2 g/8h que en el día +1 del postoperatorio, fue sustituido por meropenem 2 g/8h y colistina nebulizada tras el aislamiento de *Enterobacter cloacae* sensible a cefotaxima, carbapenémicos y ciprofloxacino en aspirado bronquial de los pulmones del donante y en el líquido de transporte. Los hemocultivos del donante fueron negativos, así como los cultivos del aspirado bronquial del explante pulmonar de la paciente. La receptora tenía serologías positivas para CMV. Se inició profilaxis habitual con valganciclovir y anfotericina B liposomal nebulizada.

En los primeros días tras el trasplante, la paciente presentó buena evolución, pudiendo retirar el soporte ventilatorio en el día +2, con drenajes torácicos permeables y herida quirúrgica sin signos de complicación, por lo que fue dada de alta de la UCI el día +5.

En el día +6, la paciente presentó dolor torácico y flebitis adyacente a una vía periférica en miembro superior izquierdo. Se retiró drenaje derecho por no ser productivo y el drenaje izquierdo se mantuvo con salida escasa de líquido. Se realizó una radiografía de tórax que evidenció derrame pleural y una angiotomografía axial computarizada (AngioTC) torácica que informó de trombosis venosas laminares en territorios yugulo-subclavio bilateral, braquiocéfalo izquierdo y vena cava superior, así como derrame pleural bilateral de distribución irregular y aspecto loculado con ausencia de infiltrados pulmonares (Figura 1).

Bajo sospecha de tromboflebitis séptica sin poder descartar foco respiratorio, se inició tratamiento con heparina de bajo peso molecular y se añadió linezolid 600 mg/12h al tratamiento previo con meropenem.

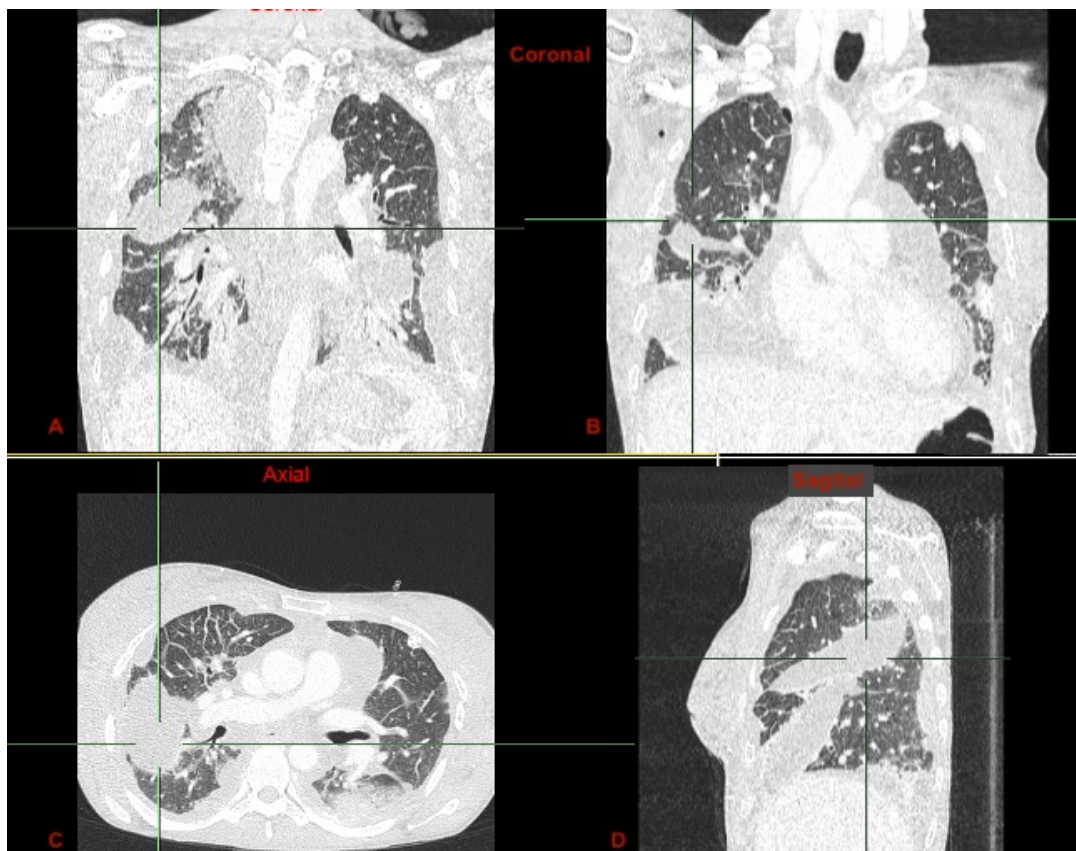


Figura 1. Corte coronal angiotomografía computarizada, señalizado derrame pleural loculado (A y B). Corte axial derrame pleural loculado derecho (C). Corte sagital derrames pleurales derechos (D).

Se realizó una ecografía Doppler de miembro superior izquierdo que descartó trombosis venosa a este nivel, los hemocultivos seriados y cultivos de la punta de catéter de vías extraídas, resultaron negativos.

En el día +8, la paciente presentó tos con expectoración y salida de líquido de aspecto turbio y espeso del drenaje torácico izquierdo. En este momento, la paciente presentaba leucocitosis, en ascenso desde el día del trasplante, de hasta $28 \text{ células} \times 10^9/\text{L}$ y neutrofilia, sin fiebre. Se realizó tinción de Gram y cultivos del líquido pleural tomado el día +9 que, tras dos días, no arrojaron resultados positivos.

En el día +10, se realizó una fibrobroncoscopia en la que se observan sutura bronquial derecha con área negruzca y sutura izquierda con placa mucosa blanquecina adherida (**Figura 2**). Se realizó lavado y aspirado broncoalveolar y toma de biopsia pulmonar.

Finalmente, en el día +11 en el cultivo del líquido pleural crecieron abundantes colonias de *Mycoplasma hominis*, también en el cultivo del líquido de transporte de los pulmones del donante se aisló *Mycoplasma hominis*. Posteriormente, se realizó una PCR en aspirado bronquial del donante siendo positiva para *M. hominis*. El resto de los cultivos fueron negativos. Se inició tratamiento con levofloxacino 750 mg/día, doxiciclina 100 mg/12h y levofloxacino nebulizado 240 mg/12h y se administró uroquinasa intrapleural. La paciente presentó una mejoría progresiva, por lo que, aunque el derrame pleural estaba loculado (**Figura 1**) se decidió no realizar intervención quirúrgica y mantener conducta expectante. Se mantuvo el tratamiento antibiótico durante 6 meses debido a la aparición



SUTURA DERECHA



SUTURA IZQUIERDA

Figura 2. Bronquio principal derecho e izquierdo visualizados en fibrobroncoscopia, se aprecia área negruzca en sutura bronquial derecha y material mucoso adherido a sutura bronquial izquierda

posterior de dehiscencia de sutura y fístulas bronquiales evidenciada en TC, el día +18 y en fibrobroncoscopia de seguimiento, el día +31. El mismo donante donó los dos riñones y el corazón en otro centro sin ningún dato de posible transmisión.

MYCOPLASMA HOMINIS

Normalmente, *M. hominis* coloniza el tracto genitourinario y, raramente, causa infección en pacientes inmunocompetentes. En los últimos años, se han descrito infecciones en receptores de trasplante pulmonar y cardíaco, en los que causa mediastinitis, pericarditis, neumonía, empiema, dehiscencia de anastomosis bronquial y herida quirúrgica. Además, en pacientes receptores de trasplante pulmonar, se ha relacionado la infección por *M. hominis* y *Ureaplasma* spp. con el síndrome de hiperamone-mia, con el cual se estima una mortalidad del 75% en pacientes trasplantados.¹ Aunque el mecanismo de infección no está bien definido, existe poca evidencia que sustente la transmisión ambiental de *M. hominis*² y, por tanto, la adquisición nosocomial en el contexto del trasplante. Algunos autores defienden la traslocación a través de la vía urinaria tras el sondaje en receptores colonizados y en el contexto de la hospitalización e inmunosupresión.³

Sin embargo, la teoría de la transmisión a través del donante es la más aceptada hoy en día. Se conoce que hasta un 1-3% de personas sanas tienen colonización de vía respiratoria por *M. hominis* según datos previos al uso de la tecnología PCR, en cohortes más recientes se describe un porcentaje de 11% de donantes de pulmón colonizados por *Mycoplasma hominis* o *Ureaplasma* spp.⁴ Se ha demostrado la posibilidad de transmisión donante-receptor en receptores de trasplante pulmonar y cardíaco mediante la identificación de cepas idénticas por técnicas de secuenciación genómica en donante y receptor y en sendos receptores del mismo donante.^{2,5} En nuestro caso, el aislamiento en el aspirado bronquial del donante y en el líquido de transporte sugieren la transmisión del donante al receptor. Se han identificado como factores de riesgo para la colonización: la edad joven del donante e historia de "comportamiento social de riesgo", entendido como presencia de varias parejas sexuales e historia de infecciones de transmisión sexual entre otros factores.^{3,5}

Una limitación existente a la hora de establecer la vía de transmisión y el posible infra diagnóstico de infecciones causadas por *M. hominis* y *Ureaplasma* spp., es la dificultad para la identificación microbiológica de estas especies por medios convencionales. Aunque pueden crecer tanto en medios de cultivo aerobios como anaerobios, las colonias no serían visibles hasta, al menos, 48h después, pudiendo tardar hasta semanas y, si existe algún otro aislamiento bacteriano, con frecuencia podrían pasar desapercibidos. Además, no es visible en tinción de Gram al no tener pared celular y las colonias son pequeñas y translúcidas. Por estos motivos, es útil el uso de técnicas basadas en PCR para su identificación.³

M. hominis es intrínsecamente resistente a beta-lactámicos, ya que carece de pared celular, y a macrólidos. Las recomendaciones de tratamiento incluyen tetraciclinas (preferiblemente doxiciclina), fluoroquinolonas

1. INFECCIÓN EN PACIENTE SOMETIDO A TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

y clindamicina. Existen resistencias emergentes a tetraciclinas y quinolonas de hasta 14.5% y 15.4%, respectivamente,³ asociadas a diferentes genes que pueden ser identificados mediante técnicas de detección molecular.⁶ En ausencia de información sobre la susceptibilidad, se recomienda inicio de doble terapia con quinolonas y doxiciclina. La determinación de genes de resistencia no está estandarizada y no fue posible en nuestro caso. La duración exacta del tratamiento no está establecida.² La paciente se trató además con levofloxacin nebulizado en uso compasivo, que sólo está aprobado en pacientes con fibrosis quística, sin embargo, dada la presencia de dehiscencia pulmonar y basándonos en un caso clínico previo similar,⁷ se realizó este tratamiento para conseguir niveles elevados de levofloxacin en la sutura bronquial.

DISCUSIÓN

Nos encontramos ante una paciente con inmunodepresión previa al trasplante bipulmonar que, en el posttrasplante inmediato, presentó derrame pleural de aspecto purulento, expectoración purulenta y leucocitosis, con zona negruzca en la sutura bronquial.

El aspecto del líquido pleural orienta hacia un derrame complicado. En ausencia de neumonía, la inoculación e infección del líquido pleural se puede dar por traslocación desde el espacio alveolar sin presencia de infección del parénquima, por vía hematógena, por inoculación directa por cirugía o trauma o por contigüidad desde la pleura o el mediastino.

En el diagnóstico diferencial hemos de considerar microorganismos asociados a infección nosocomial, infección derivada del donante y del propio receptor. Se tienen en cuenta también posibles causas no infecciosas.

Las infecciones bacterianas son la causa más frecuente de infección en trasplante pulmonar y la incidencia es mayor durante el primer mes.^{8,9} Los agentes causales más frecuentes son *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriales* y *Staphylococcus aureus*, siendo con frecuencia multirresistentes.¹⁰ De los Gram positivos, *Staphylococcus aureus* se asocia con mayor frecuencia a bacteriemia de foco vascular.⁸

Tanto la colonización del receptor como del donante, se han asociado a infección en el periodo postoperatorio temprano,⁹ siendo *Pseudomonas aeruginosa* el patógeno más frecuente. Un estudio llevado a cabo en nuestro centro encontró alta incidencia de aislamientos bacterianos en los aspirados bronquiales de los donantes pulmonares (49%) con profilaxis antibiótica perioperatoria ajustada a los aislamientos del donante.¹¹

En el caso a discusión, se aisló *Enterobacter cloacae* tanto en BAS del donante como en líquido de transporte, se trata de un enterobacterial productor de una beta-lactamasa AmpC, sensible a carbapenémicos por antibiograma, por lo que se ajustó tratamiento antibiótico a meropenem de manera temprana. Se debe considerar como posible etiología ya que la isquemia prolongada y la presencia de colecciones pueden dificultar la llegada del antibiótico al parénquima pulmonar, sin embargo, no se aisló en muestras clínicas del receptor.

En caso de infecciones de adquisición hospitalaria, es necesario considerar bacterias productoras de carbapenemasas o resistentes a las carbapenems por otros mecanismos como *Pseudomonas aeruginosa* extremadamente resistente, *Achromobacter* spp. o *Stenotrophomonas maltophilia* que no se encontrarían con cobertura antibiótica adecuada con el tratamiento actual,⁹ en contra va el hecho de no tener aislamientos en cultivos.

La infección por *Nocardia* spp. es poco frecuente en pacientes con profilaxis, aparece habitualmente de manera más tardía y se habría aislado en los cultivos.

En cuanto a bacterias atípicas, presentan un difícil crecimiento en cultivos convencionales, como las pertenecientes al género *Chlamydia*, *Legionella* o *Mycoplasma*. *Legionella* sp. causa habitualmente neumonía adquirida en la comunidad, el cuadro clínico actual con empiema va en contra de esta posibilidad.

La ausencia de claros infiltrados pulmonares y la presentación de derrame pleural purulento va en contra de la causa viral. La enfermedad con afectación pulmonar por Citomegalovirus (CMV) cursaría en forma de neumonitis de manera más tardía y es excepcional durante la profilaxis. En este caso, la carga viral de CMV fue negativa en sangre total y en el BAL.

La etiología más frecuente de infección fúngica en pacientes con trasplante pulmonar es *Aspergillus* spp.¹² La infección por *Aspergillus* spp. en el postoperatorio reciente se relaciona con colonización previa e infección en forma de traqueobronquitis, suele afectar a la anastomosis bronquial causando estenosis, dehiscencia o sangrado.¹³

La paciente recibió profilaxis con anfotericina B nebulizada, podría tratarse de una infección fúngica de brecha, aunque la afectación pleural no es frecuente. En nuestra experiencia, las infecciones por *Aspergillus* spp. en el trasplante pulmonar están causadas por especies con baja sensibilidad a anfotericina (*A. terreus* y *A. flavus*).¹⁴

Los trasplantados pulmonares pueden presentar infecciones por otros hongos filamentosos como *Scedosporium* spp., *Lomentospora* spp. o *Purpureocillium* spp., aunque son menos frecuentes que las infecciones causadas por *Aspergillus* spp.¹⁵ y habitualmente presentan aislamientos previo al trasplante.

Las infecciones invasivas por *Candida* spp. ocurren comúnmente en los primeros 3 meses, se atribuyen a infección de catéteres vasculares o infecciones del sitio quirúrgico, siendo muy poco frecuente la presencia de empiema.¹⁶

El galactomanano en lavado broncoalveolar fue negativo. No hubo aislamientos en cultivos fúngicos de muestras respiratorias ni en el líquido pleural y/o hemocultivos en el caso de *Candida* spp.

Aunque muy poco frecuente, existe la infección por *Mycobacterium tuberculosis* derivada del órgano trasplantado, suele aparecer entre el tercer y sexto mes tras el trasplante con enfermedad del órgano trasplantado.¹⁷ También podría ser una tuberculosis latente del receptor, pero el curso clínico tan inicial no sería compatible.

En cuanto a las micobacterias no tuberculosas, la más frecuente en el trasplante pulmonar es *M. abscessus complex*.¹³ Se ha descrito particularmente infección de la herida quirúrgica y anastomosis bronquial, así como infección pulmonar en forma de infiltrados, abscesos y nódulos cavitados.¹⁸ En nuestro caso, el cuadro clínico es muy agudo y la paciente no tenía colonización previa al trasplante. Las baciloscopias y los cultivos de micobacterias fueron negativos.

Las infecciones oportunistas por *Pneumocystis jirovecii* y *Toxoplasma gondii* son casi inexistentes en pacientes con profilaxis y no se presentan con derrame pleural.

Existe la transmisión de *Trypanosoma cruzi* o *Strongyloides stercoralis* de donantes a receptores. Habitualmente la infección se presenta en un periodo más tardío¹⁹ y en donantes con antecedentes epidemiológicos de riesgo.

En cuanto a causas no infecciosas, el rechazo agudo, que puede ser tanto celular como humoral, suele ocurrir a partir de 7-14 días postrasplante, la incidencia estimada en el primer año varía entre un 10% y un 45% en diferentes series.²⁰ Cursa con hallazgos radiológicos inespecíficos y en función de la gravedad pueden causar insuficiencia respiratoria y también leucocitosis, por lo que suele ser complejo diferenciarlo de una infección en la práctica clínica diaria. En este caso, los niveles de tacrolimus en sangre eran correctos, finalmente la biopsia transbronquial descartó rechazo tanto humoral como celular.

La causa más frecuente de quilotórax traumático es la iatrogénica por lesión del conducto torácico en cirugías torácicas. El líquido pleural sería rico en triglicéridos, el análisis del líquido de la paciente descarta este diagnóstico.

CONCLUSIONES

- ⊗ Ante cuadros clínicos atípicos, hay que pensar en las infecciones transmitidas por el donante, y entre ellas, la posible transmisión de *Mycoplasma hominis*, en pacientes trasplantados de órganos torácicos con cultivos negativos y, en tal caso, realizar una PCR para el diagnóstico.
- ⊗ Se ha de tener en cuenta que ni los tratamientos profilácticos habitualmente utilizados en el periodo perioperatorio, ni para infección de herida quirúrgica, son activos frente a *M. hominis*.

1. INFECCIÓN EN PACIENTE SOMETIDO A TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

- El aumento de casos de infección por *M. hominis* y *Ureaplasma* spp. en pacientes con trasplante pulmonar plantea la necesidad de conocer la prevalencia real y los factores de riesgo relacionados con la colonización respiratoria en nuestro medio, y la posible utilidad de realizar *screening* dirigido a aquellos donantes de órgano sólido que presenten mayor riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wigston C, Lavender M, Long R, Sankhesara D, Ching D, Weaire-Buchanan G, et al. Mycoplasma and Ureaplasma Donor-Derived Infection and Hyperammonemia Syndrome in 4 Solid Organ Transplant Recipients From a Single Donor. *Open Forum Infect Dis*. 2023 Jun 1;10(6).
2. Smbiert OC, Wilson HL, Sohail A, Narayanasamy S, Schultz MB, Ballard SA, et al. Donor-Derived Mycoplasma hominis and an Apparent Cluster of M. hominis Cases in Solid Organ Transplant Recipients. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2024 Feb 26];65(9):1504–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29048510/>
3. Divithotewala C, Sweeney EL, Burke A, Graves B, Stewart A, Whiley D, et al. Mycoplasma hominis and Ureaplasma urealyticum infections in the immediate post-lung transplant period: A case series and literature review. *Transplant Infectious Disease*. 2023 Jun 1;25(3).
4. Vijayvargiya P, Esquer Garrigos Z, Kennedy CC, Daly RC, Wylam ME, Patel R, et al. Routine Donor and Recipient Screening for Mycoplasma hominis and Ureaplasma Species in Lung Transplant Recipients. *Open Forum Infect Dis*. 2022 Nov 1;9(11).
5. Sampath R, Patel R, Cunningham SA, Arif S, Daly RC, Badley AD, et al. Cardiothoracic Transplant Recipient Mycoplasma hominis: An Uncommon Infection with Probable Donor Transmission. *EBioMedicine*. 2017 May 1;19:84–90.
6. Chang SY, Price TK, Beaird OE, Gaynor PT, Schaeenman JM, Carlson ME, et al. Mycoplasma hominis infections in solid organ transplant recipients: Clinical characteristics, treatment outcomes, and comparison of phenotypic and genotypic susceptibility profiles. *Transplant Infectious Disease*. 2022 Jun 1;24(3).
7. Vecchio M, Koutsokera A, Touilloux B, Perentes JY, Manuel O, Noirez L, et al. Bronchial anastomosis dehiscence and stenosis caused by donor-transmitted Mycoplasma hominis infection in a lung transplant recipient: Case report and literature review. *Transplant Infectious Disease*. 2021 Apr 1;23(2).
8. Pióro A, Latos M, Urlik M, Staćel T, Zawadzki F, Gawęda M, et al. Various Aspects of Bacterial Infections in the Early Postoperative Stage Among Lung Transplant Recipients on Broad-Spectrum Antibiotics: A Single Center Study. *Transplant Proc*. 2022 May 1;54(4):1097–103.
9. Cervera C, van Delden C, Gavalda J, Welte T, Akova M, Carratalà J. Multidrug-resistant bacteria in solid organ transplant recipients. Vol. 20, *Clinical Microbiology and Infection*. Elsevier B.V.; 2014. p. 49–73.
10. Riera J, Caralt B, López I, Augustin S, Roman A, Gavalda J, et al. Ventilator-associated respiratory infection following lung transplantation. *European Respiratory Journal*. 2015 Mar 1;45(3):726–37.
11. Bunsow E, Los-Arcos I, Martín-Gómez MT, Bello I, Pont T, Berastegui C, et al. Donor-derived bacterial infections in lung transplant recipients in the era of multidrug resistance. *Journal of Infection*. 2020 Feb 1;80(2):190–6.
12. Gavalda J, Meije Y, Fort Un J, Roilides E, Saliba F, Lortholary O, et al. Invasive fungal infections in solid organ transplant recipients Hot Topics.
13. Nosotti M, Tarsia P, Morlacchi LC. Infections after lung transplantation. Vol. 10, *Journal of Thoracic Disease*. AME Publishing Company; 2018. p. 3849–68.
14. Peghin M, Monforte V, Martín-Gómez MT, Ruiz-Camps I, Berastegui C, Saez B, et al. 10 years of prophylaxis with nebulized liposomal amphotericin B and the changing epidemiology of *Aspergillus* spp. infection in lung transplantation. *Transplant International*. 2016 Jan 1;29(1):51–62.
15. Peghin M, Monforte V, Martín-Gómez MT, Ruiz-Camps I, Berastegui C, Saez B, et al. Epidemiology of invasive respiratory disease caused by emerging non-*Aspergillus* molds in lung transplant recipients. *Transplant Infectious Disease* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2024 Mar 4];18(1):70–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/tid.12492>
16. Marinelli T, Pennington KM, Hamandi B, Donahoe L, Rotstein C, Martinu T, et al. Epidemiology of candidemia in lung transplant recipients and risk factors for candidemia in the early posttransplant period in the absence of universal antifungal prophylaxis. *Transplant Infectious Disease* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2024 Mar 4];24(2):e13812. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/tid.13812>
17. Abad CLR, Deziel PJ, Razonable RR. Treatment of latent TB Infection and the risk of tuberculosis after solid organ transplantation: Comprehensive review. Vol. 21, *Transplant Infectious Disease*. Blackwell Publishing Inc.; 2019.
18. Rao M, Silveira FP. Non-tuberculous Mycobacterial Infections in Thoracic Transplant Candidates and Recipients. Vol. 20, *Current Infectious Disease Reports*. Current Medicine Group LLC 1; 2018.
19. Pérez-Molina JA, Molina I. Chagas disease. *Lancet* [Internet]. 2018 Jan 6 [cited 2024 Feb 26];391(10115):82–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28673423/>
20. Hachem RR. Acute Rejection and Antibody-Mediated Rejection in Lung Transplantation. Vol. 38, *Clinics in Chest Medicine*. W.B. Saunders; 2017. p. 667–75.

¿TE GUSTARÍA SABER SI TU PACIENTE ESTÁ COLONIZADO POR UNA BACTERIA MULTIRRESISTENTE ANTES DE RECIBIR UN TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO?

Salto Alejandro S., Paniagua García M., Álvarez Marín R., Molina Gil-Bermejo J., Pachón J., Cisneros Herreros J.M.

Palabras clave: trasplante de órgano sólido; profilaxis antibiótica; microorganismos multirresistentes.

PRESENTACIÓN

La profilaxis antibiótica en cirugía es una de las medidas más eficaces para prevenir la infección del lecho quirúrgico. Sin embargo, su uso, en ocasiones inadecuado, puede paradójicamente aumentar el riesgo de infección, la toxicidad y las resistencias microbianas.

Debido al avance en las técnicas quirúrgicas y la aparición de microorganismos multirresistentes, es necesario revisar las pautas de profilaxis actuales y adaptarlas a cada tipo de intervención, situación clínica e inmunológica, flora microbiana particular y epidemiología local.

Presentamos, a continuación, el caso de un paciente colonizado por *Enterobacter cloacae* productor de una carbapenemasa tipo VIM, que tras recibir un trasplante hepático y profilaxis antibiótica estándar con amoxicilina/ácido clavulánico, sufre una infección profunda del lecho quirúrgico por el mencionado patógeno y requiere tratamiento antimicrobiano de amplio espectro muy prolongado, ante la imposibilidad de controlar el foco.

CASO CLÍNICO

Varón de 47 años, sin alergias medicamentosas conocidas, con obesidad tipo III (IMC 35), fumador de unos 3-4 cigarrillos diarios, ocasionalmente cannabis y consumidor excesivo de alcohol hasta octubre de 2020. En su veintena, intervenido de úlcera gástrica perforada y de hernia umbilical incarcerada.

Diagnosticado de cirrosis hepática de etiología enólica (sin confirmación histológica) mediante estudio ecográfico, en septiembre de 2019, presentando, desde entonces, ascitis leve-moderada, controlada con diuréticos y datos adicionales de hipertensión portal: trombopenia, esplenomegalia y grandes varices esofágicas para las que realiza profilaxis primaria con carvedilol.

Presenta varios episodios de descompensación ictero-hidrópica con desarrollo de encefalopatía hepática, presuntamente motivados por consumo de tóxicos y benzodiacepinas, que requirieron ingresos hospitalarios encadenados, en diciembre de 2020, enero y marzo de 2021, este último con necesidad de cuidados intensivos y ventilación mecánica invasiva. Tras su recuperación hemodinámica, respiratoria y neurológica, se traslada a la planta convencional y se estudian detenidamente otros posibles factores desencadenantes del crítico deterioro, como shunts portosistémicos, sin éxito.

A punto de ser dado de alta, sufre un aumento inesperado del perímetro abdominal, acompañado de fiebre y deterioro del nivel de consciencia. La bioquímica y el cultivo del líquido ascítico confirman una peritonitis bacteriana espontánea (PBE) nosocomial, con aislamiento de *Escherichia coli* sensible, el 27 de marzo de 2021. Se instaura tratamiento con ceftriaxona con buena respuesta inicial. Sin embargo, un brusco deterioro neurológico precipita su vuelta a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) en las siguientes 24h, donde rápidamente se recupera también de la infección. En el exudado perianal protocolario a su llegada a la UCI el 28 de marzo de 2021, se aísla *E. cloacae*, productor de una carbapenemasa tipo VIM.

1. INFECCIÓN EN PACIENTE SOMETIDO A TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

Ante la situación de insuficiencia hepática grave (Child-Pugh B8/MELD 16), con encefalopatía recidivante y alto riesgo de PBE, a pesar de tratamiento médico óptimo y abstinencia mantenida de alcohol, se establece indicación de trasplante hepático, que el paciente acepta.

En el estudio pretrasplante, se realiza un cultivo de líquido ascítico, el 20 de abril de 2021, donde se aísla *E. cloacae* productor de carbapenemasa tipo VIM. Se diagnostica de bacterioascitis sin criterios de PBE y se administran siete días de meropenem. Un cultivo de exudado perianal, realizado el 27 de abril de 2021, confirma el estado de portador de *E. cloacae* productor de esta carbapenemasa.

El 16 de junio de 2021, ingresa de forma urgente desde su domicilio para recibir el órgano. Se realiza un trasplante hepático ortotópico de un donante compatible, en situación muerte encefálica, y se administra la PAP con amoxicilina/ácido clavulánico, según protocolo. La cirugía estuvo marcada por un importante síndrome adherencial debido a sus intervenciones previas, con necesidad de resecar una estenosis yeyunal y por sangrado abundante, requiriendo 2000 cc de sangre del recuperador, dos concentrados de hemáties adicionales, cuatro gramos de fibrinógeno y un pool de plaquetas.

El postoperatorio inmediato se caracterizó por un cuadro de shock hemorrágico con necesidad de transfusión masiva y revisión quirúrgica en las primeras 24h para evacuar un hematoma retrohepático, sin poder identificar un punto claro de sangrado. Ante sospecha de sepsis y el líquido peritoneal maloliente, se añade meropenem al tratamiento. Los hemocultivos fueron negativos y las muestras intraabdominales no se cultivaron. Tras la reintervención, presenta buena evolución clínica, con estabilidad hemodinámica y posibilidad de extubación precoz. Con hemoglobina estable, reactantes de fase aguda en descenso y perfil hepático tendente a la normalización, con controles ecográficos seriados sin alteraciones en su quinto día de antibioterapia empírica, se traslada a la planta de cirugía hepatobiliar.

La evolución se torna entonces larvada, los marcadores inflamatorios vuelven a ascender, la función renal se deteriora, sin sepsis y en el cultivo del drenaje, realizado el 23 de junio de 2021, se aísla *E. cloacae* productor de carbapenemasa tipo VIM, coincidente en fenotipo con el patógeno previo: sensibilidad intermedia a meropenem/imipenem (CMI=8) y a tigeciclina (CMI=2), sensible a gentamicina y fosfomicina, y resistente al resto de antimicrobianos. La herida quirúrgica, principal foco sospechoso, rezuma un exudado serohemático, con mínima dehiscencia, algún esfacelo, bordes eritematosos y dolor a la palpación profunda. Se decide que el aislamiento tiene significación clínica y se inicia tratamiento con tigeciclina, a dosis doble, más fosfomicina. Se suspende el meropenem, que no está siendo eficaz y no se añade gentamicina, por el fracaso renal.

Al tercer día de tratamiento, el paciente mejora sustancialmente, recobrando un buen estado general, desapareciendo el dolor y remitiendo la fiebre. La herida quirúrgica presenta buen aspecto y el drenaje se retira, previo cultivo de control que resulta positivo a *E. cloacae* productor de carbapenemasa tipo VIM. El frotis perianal, examinado de nuevo, sigue demostrando la presencia del *E. cloacae* multirresistente. Los sucesivos hemocultivos extraídos son siempre negativos.

En el TC abdominal con contraste, cuya realización se demora hasta corregir la función renal, se objetiva una colección con posible pseudoaneurisma infeccioso de la arteria hepática propia, de difícil abordaje por su localización muy próxima a estructuras vasculares, incluso mediante punción ecoguiada, que finalmente se desestima por alto riesgo.

Para ampliar las opciones de tratamiento antibiótico, se solicita al Servicio de Microbiología el estudio de sensibilidad a aztreonam/avibactam, que se realiza en disco y muestra un halo de inhibición de 30 mm. En ausencia de puntos de corte para este antibiótico, se utilizan como base los establecidos en el ensayo clínico fase-III REVIST, por el que la cepa de *E. cloacae* que nos ocupa entraría dentro del rango esperado para *E. coli* ATCC multisensible. Además, el estudio de sinergia ceftazidima/avibactam más aztreonam es positivo.

Con estos datos, el día 2 de julio de 2021, se modifica el tratamiento a ceftazidima/avibactam (2,5 g cada 8h) más aztreonam (2 g cada 8h) y metronidazol (500 mg cada 8h). La evolución clínica es favorable pero, debido a la presencia del foco no drenable, se propone que la duración del tratamiento sea indefinida.

Comentamos el caso con Microbiología, por si existiera alguna alternativa vía oral. Particularmente, preguntamos por la combinación de amoxicilina/ácido clavulánico más aztreonam, pero no presentaban sinergia. La opción de antibioterapia intravenosa en domicilio tampoco es factible, por la posología de los fármacos usados.

El 16 de julio de 2021, se reevalúa la colección por ecografía y TC, que no ha cambiado a pesar del tratamiento de muy amplio espectro durante más de tres semanas. Se plantea la posibilidad de que la colección sea un hematoma, pues el paciente carece de signos de infección sistémica y el aislamiento se obtuvo de un drenaje de aspecto no purulento ubicado en otra localización. Se decide la suspensión del tratamiento antimicrobiano frente a *E. cloacae* productor de VIM, en el día más 24. A las 48h de la retirada, el paciente permanece afebril sin otros signos directos o indirectos de infección, con lo que se da el alta, permaneciendo afebril y sin recidiva de la infección.

BACTERIAS MULTIRRESISTENTES

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha priorizado, entre las bacterias Gramnegativas multirresistentes (BGN-MDR), a los *Enterobacterales* resistentes a carbapenemas (ERC) como microorganismos de importancia crítica para la investigación en prevención y el desarrollo de nuevos antibióticos.¹ En el ámbito hospitalario, los riesgos de infección del lecho o sitio quirúrgico (ISQ) están bien definidos, y dependen tanto de factores del paciente (edad, comorbilidades, etc.) como del procedimiento (tipo de cirugía, grado de contaminación de la herida, duración de la intervención, etc.).² Las ISQ representan complicaciones postoperatorias frecuentes, oscilando entre el 10% y el 25% según las series, con un impacto profundamente negativo en la morbimortalidad y el coste sanitario.³ El aumento de las resistencias antimicrobianas a nivel global también ha afectado a las ISQ, conllevando hospitalizaciones más prolongadas, incremento de la duración del tratamiento antibiótico, necesidad de revisiones quirúrgicas y, sobre todo, aumento del sufrimiento y de la mortalidad.⁴

Un antiguo metaanálisis que investigaba la eficacia de la profilaxis antibiótica perioperatoria (PAP) en la cirugía general y digestiva, mostró que las ISQ aumentaron de manera constante entre 1980 y 2005, independientemente del tipo de PAP o técnica quirúrgica.⁵ La reducción en la eficacia de la PAP podía explicarse por una colonización intestinal progresivamente creciente de *Enterobacterales* resistentes a la PAP estándar, que generalmente incluye una cefalosporina combinada con metronidazol o una penicilina unida a un inhibidor de betalactamasas. En la actualidad, se siguen reportando tasas crecientes de ISQ causadas por BGN-MDR junto con una evidencia cada vez más sólida de que la colonización rectal precede a la infección.⁶ Sin embargo, hasta la fecha, no hay recomendaciones específicas sobre la descolonización o la PAP dirigida en portadores de BGN-MDR antes de la cirugía.⁷ Esto es debido al desconocimiento de su eficacia a largo plazo y al potencial riesgo de selección de cepas resistentes.

Los receptores de trasplante de órgano sólido (TOS) tienen un riesgo mayor que la población general de colonización e infección por *Enterobacterales* productores de carbapenemasas (EPC), siendo el trasplante de hígado el que cuenta con la mayoría de los episodios.⁸ La infección por EPC después de un TOS se asocia con un riesgo de mortalidad hasta diez veces mayor al asociado a infecciones por *Enterobacterales* sensibles a carbapenemas.⁹ Por tanto, el conocimiento de los factores de riesgo para la infección por EPC es clave en el diseño de estrategias preventivas. En los receptores de trasplante hepático, la infección por EPC suele estar precedida por el aislamiento de EPC en exudado rectal. De hecho, la colonización por EPC es el principal predictor de la infección posterior por estos microorganismos.¹⁰ Sin embargo, la colonización sola no parece ser suficiente para desarrollar la infección, y es posible que el riesgo de esta se vea influenciado por el momento de adquisición del estado de portador: antes o después del trasplante.

DISCUSIÓN

A la luz de este caso, revisamos y discutimos la bibliografía pertinente y lanzamos las siguientes preguntas de investigación:

- ✳ ¿Se debería recomendar el cribado de BGN-MDR antes de la cirugía?
- ✳ ¿Cuándo debería realizarse este cribado? ¿Con qué periodicidad?
- ✳ ¿Difiere el impacto del estado de colonización por ERC según se adquiriera antes o después del trasplante?
- ✳ ¿Qué PAP han sido evaluadas para pacientes colonizados por ERC?
- ✳ ¿Debería adaptarse la PAP en pacientes colonizados con BNG-MDR? ¿Y su duración?
- ✳ ¿Debería realizarse terapia de descolonización como adyuvante de la PAP en portadores de BGN-MDR?

La colonización por BGN-MDR en el periodo peritrasplante de órgano sólido es un factor de riesgo fundamental para desarrollar una infección del lecho quirúrgico por los mencionados microorganismos. Esto ha sido demostrado en estudios observacionales, en los que el impacto de la colonización rectal por EPC fue de especial magnitud en presencia de un postoperatorio complicado, como le ocurrió a nuestro paciente, o de comorbilidades más graves en el momento del trasplante.^{10,11} Con todo, no hay consenso sobre cuál debe ser la actitud respecto a la PAP en cada caso. Parece razonable pensar que se precisan intervenciones dirigidas al candidato a trasplante que esté colonizado por ERC, principalmente en individuos con valores MELD más altos en el momento del trasplante o con un curso postoperatorio previsiblemente tórpido.

El caso hace necesario reflexionar sobre las cuestiones planteadas al principio y diseñar estudios dirigidos a responderlas.

Sobre la recomendación de cribado de bacterias multirresistentes pretrasplante, sin ser universal, podría practicarse de acuerdo con la epidemiología local y el riesgo intrínseco del paciente, más aún en la era de la multirresistencia. Independientemente de la PAP elegida (estándar o dirigida), el conocimiento del estado de colonización antes del TOS es esencial para la implementación temprana de medidas de control de infecciones, reduciendo el riesgo de propagación intrahospitalaria y comunitaria, y para la adaptación del tratamiento empírico posquirúrgico en caso de infecciones graves por ERC.¹²

CONCLUSIONES

- ✳ Existe una relación demostrada entre la colonización por ERC y la infección posquirúrgica por dichas bacterias.
- ✳ La estrategia adecuada para reducir el riesgo de ISQ por ERC es desconocida. Necesitamos más estudios observacionales dirigidos a identificar, entre los pacientes colonizados, a aquellos con mayor riesgo de infección, en quienes las estrategias preventivas podrían ser más efectivas y superar los daños potenciales.
- ✳ Es necesario diseñar ensayos clínicos de PAP dirigida en portadores de ERC sometidos a TOS de alto riesgo para evaluar la efectividad, aplicabilidad y seguridad de la intervención, considerando los resultados de los cultivos rectales.
- ✳ La elección de la PAP dirigida debe ser equilibrada y tener en cuenta el número limitado de opciones disponibles, evitando el uso inadecuado de antibióticos nuevos o restringidos para no agotar opciones de tratamiento en las eventuales infecciones postquirúrgicas por ERC.
- ✳ Idealmente, se debería monitorizar la adquisición de resistencias con cultivos periódicos de exudado rectal antes y después de la cirugía, especialmente si se van a utilizar regímenes de PAP dirigida.
- ✳ Otras estrategias como la descontaminación selectiva con fármacos no absorbibles o trasplante de microbiota fecal requieren aún más investigación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2018;18:318e27. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30753-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30753-3).
2. Owens CD, Stoessel K. Surgical site infections: epidemiology, microbiology and prevention. *J Hosp Infect* 2008;70:3e10. [https://doi.org/10.1016/S0195-6701\(08\)60017-1](https://doi.org/10.1016/S0195-6701(08)60017-1).
3. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Surg Infect (Larchmt)* 2013;14:73e156. <https://doi.org/10.1089/sur.2013.9999>.
4. Teillant A, Gandra S, Barter D, Morgan DJ, Laxminarayan R. Potential burden of antibiotic resistance on surgery and cancer chemotherapy antibiotic prophylaxis in the USA: a literature review and modelling study. *Lancet Infect Dis* 2015;15:1429e37. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00270-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00270-4).
5. Gandra S, Trett A, Alvarez-Uria G, Solomkin JS, Laxminarayan R. Is the efficacy of antibiotic prophylaxis for surgical procedures decreasing? Systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2019;40:133e41. <https://doi.org/10.1017/ice.2018.295>.
6. Souverein D, Euser SM, Herpers BL, Kluytmans J, Rossen JWA, Den Boer JW. Association between rectal colonization with highly resistant Gram-negative rods (HR-GNRs) and subsequent infection with HR-GNRs in clinical patients: a one year historical cohort study. *PLOS ONE* 2019;14:e0211016. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211016>.
7. Righi E, Mutters NT, Guirao X, et al. ESCMID/EUCIC clinical practice guidelines on perioperative antibiotic prophylaxis in patients colonized by multidrug-resistant Gram-negative bacteria before surgery. *Clin Microbiol Infect.* 2023;29(4):463-479. doi:10.1016/j.cmi.2022.12.012.
8. Errico G, Gagliotti C, Monaco M, Masiero L, Gaibani P, Ambretti S, et al. Colonization and infection due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in liver and lung transplant recipients and donor-derived transmission: a prospective cohort study conducted in Italy. *Clin Microbiol Infect* 2019;25:203e9. Epub 2018/05/26.
9. Lanini S, Costa AN, Puro V, Procaccio F, Grossi PA, Vespasiano F, et al. Incidence of carbapenem-resistant Gram negatives in Italian transplant recipients: a nationwide surveillance study. *PLoS One* 2015;10:e0123706. Epub 2015/04/04.
10. Freire MP, Oshiro IC, Pierrotti LC, Bonazzi PR, de Oliveira LM, Song AT, et al. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae acquired before liver transplantation: impact on recipient outcomes. *Transplantation* 2017;101:811e20. Epub 2016/12/24.
11. Giannella M, Trecarichi EM, De Rosa FG, Del Bono V, Bassetti M, Lewis RE, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection among rectal carriers: a prospective observational multicentre study. *Clin Microb Infect* 2014;20:1357e62. Epub 2014/07/02.
12. Aguado JM, Silva JT, Fernandez-Ruiz M, Cordero E, Fortun J, Gudiol C, et al. Management of multidrug resistant Gram-negative bacilli infections in solid organ transplant recipients: SET/GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations. *Transplant Rev (Orlando)* 2018;32:36e57. Epub 2017/08/16.

b. Infección fúngica

MEDIASTINITIS POST-QUIRÚRGICA Y ABSCEOS CEREBRALES EN UN RECEPTOR DE TRASPLANTE CARDÍACO. REPORTE DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Martínez Martín P., Rosillo Rodríguez S., Marco Clement I., García Rodríguez J., Loeches-Yagüe B.

Palabras clave: mediastinitis, absceso cerebral, trasplante cardíaco.

PRESENTACIÓN

La mediastinitis aguda es una complicación infecciosa frecuente en la cirugía del trasplante cardíaco. La etiología suele ser bacteriana con evolución favorable tras un correcto control del foco. La clínica habitualmente es aguda, con dehiscencia precoz de la herida quirúrgica y con repercusión sistémica, lo que precisa una cirugía precoz. La etiología fúngica es poco frecuente y generalmente asociada a pacientes severamente inmunodeprimidos. Pese a que la mayor parte de las infecciones fúngicas son secundarias a *Aspergillus fumigatus*, el uso generalizado de los azoles como tratamiento profiláctico ha provocado un aumento de infecciones por especies crípticas que suponen un reto terapéutico.

Presentamos el caso de un paciente, receptor de trasplante cardíaco que, tras un postoperatorio complicado y un rechazo humoral, presenta una mediastinitis postquirúrgica que evoluciona de forma desfavorable a pesar de la terapia antimicrobiana y de un correcto control de foco.

CASO CLÍNICO

Varón de 31 años, con antecedentes de válvula bicúspide y doble lesión valvular, que ingresa de forma programada para reparación quirúrgica. Durante la salida de la circulación extracorpórea, presenta disociación electromecánica, requiriendo masaje cardíaco y adrenalina. Ante la sospecha de complicación coronaria, se retira la prótesis valvular aórtica encontrándose un trombo en el tronco coronario izquierdo que se aspira. Se procede a la colocación de una nueva prótesis ATS nº20 y, al cerrar la aorta, se produce un daño en la pared, resuelto mediante el implante de un parche de Dacron. Inicialmente, en la ecografía transesofágica (ETE), se evidenció una disfunción ventricular izquierda muy grave, lo que llevó al implante de un balón de contrapulsación intraaórtico, optando finalmente por iniciación de ECMO. Debido a la gravedad de la situación, el paciente fue trasladado urgentemente a la Unidad Coronaria donde experimentó mejoría progresiva que permite modificar el soporte a asistencia biventricular, por lo que, finalmente, se decide alta y el paciente entra en lista de espera para trasplante cardíaco.

Pocos días después, se localiza un donante, realizándose el trasplante cardíaco con éxito, sin incidencias relevantes durante la cirugía, logrando cerrar el tórax después de una hemostasia laboriosa. Como incidencias posteriores, se realiza una toracocentesis evacuadora por derrame pleural persistente, a pesar de tratamiento deplectivo, sin signos de infección, por lo que en el postoperatorio inmediato el paciente no requiere antibioterapia. Se inicia tratamiento con metilprednisolona (3 dosis de 125 mg 3 días) y la primera dosis de basiliximab el día del trasplante, con una segunda dosis a los 4 días.

Se inicia tratamiento con prednisona, micofenolato mofetilo y tacrolimus e, igualmente, se inicia tratamiento profiláctico con valganciclovir, posaconazol y cotrimoxazol.

La primera biopsia epicárdica (BEP) se realiza a los 15 días del trasplante con datos de rechazo humoral pAMR1 I, sin disfunción del injerto. Se optimiza terapia inmunosupresora logrando el alta hospitalaria y programando una segunda BEP 7 días después.

Tras la segunda biopsia, por persistencia del rechazo humoral, se decide ingreso del paciente para optimización de tratamiento inmunosupresor. Se inicia tratamiento con inmunoadsorción administrándose posteriormente rituximab e inmunoglobulinas. Carga de CMV y BK negativas en todo momento, durante las semanas posteriores.

El día + 40 del trasplante, se objetiva dehiscencia de la herida esternal, por lo que se inicia tratamiento empírico con meropenem y linezolid y se toman muestras para cultivo. Se produce un empeoramiento clínico progresivo con hallazgos en el TC compatibles con mediastinitis aguda por lo que se realizan 3 desbridamientos quirúrgicos consecutivos con lavado exhaustivo de la cavidad, enviándose varias muestras para cultivo y colocación de VAC.

Nos informan de visualización de hifas en la muestra quirúrgica, por lo que se inicia tratamiento empírico con anfotericina B liposomal y micafungina. Galactomanano en sangre positivo, con controles sucesivos en aumento. A las 48 horas del inicio del tratamiento, el paciente comienza con focalidad neurológica y deterioro del nivel de consciencia, por lo que se solicita TC urgente en el que informan de la presencia de abscesos cerebrales múltiples y sospecha de aneurisma micótico. Se realiza RMN cerebral para mayor definición de las lesiones (**Figura 2**), sin posibilidad de drenaje quirúrgico por la situación de inestabilidad del paciente.



Figura 1. Cirugía de limpieza de la mediastinitis aguda. Se pueden observar depósitos blanquecinos en el lecho quirúrgico sugestivo de mediastinitis fúngica.

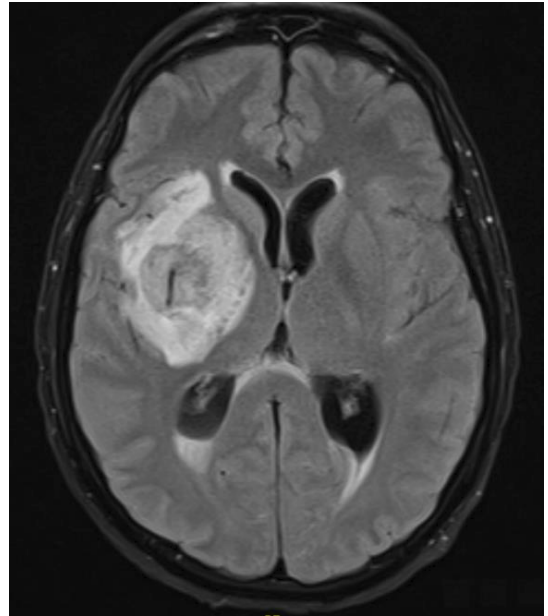


Figura 2. RMN cerebral en el que se muestra absceso en ganglios basales derechos con contenido hemorrágico.

1. INFECCIÓN EN PACIENTE SOMETIDO A TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

De forma paralela, nos informan desde el laboratorio de Microbiología, de la identificación en todas las muestras intraoperatorias de *Aspergillus calidoustus*, con baja actividad de azoles sobre la cepa testada y sensibilidad *in vitro* a anfotericina B liposomal y caspofungina. Se mantiene tratamiento con anfotericina B liposomal y micafungina y se amplía cobertura con isavuconazol. Pese a ello, el paciente fallece una semana después. Se solicitó, previamente al empeoramiento clínico del paciente, fosmanogepix, cara a tener alternativas terapéuticas a largo plazo de haber habido una mejoría clínica. Se describe la evolución clínica del paciente de forma esquemática en la **Tabla 1**.

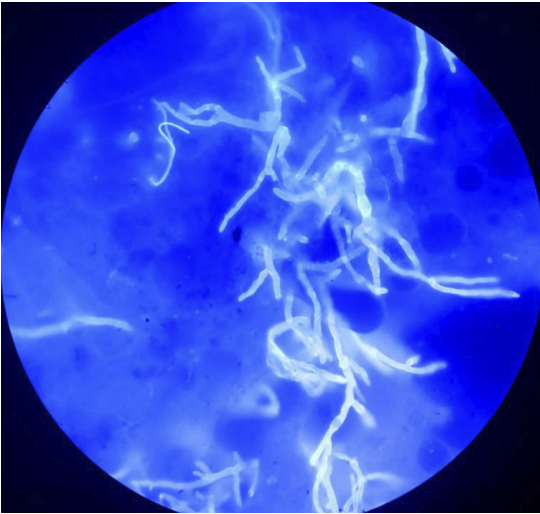


Figura 3. *Aspergillus calidoustus* en una muestra intraoperatoria. Tinción con calcoflúor.

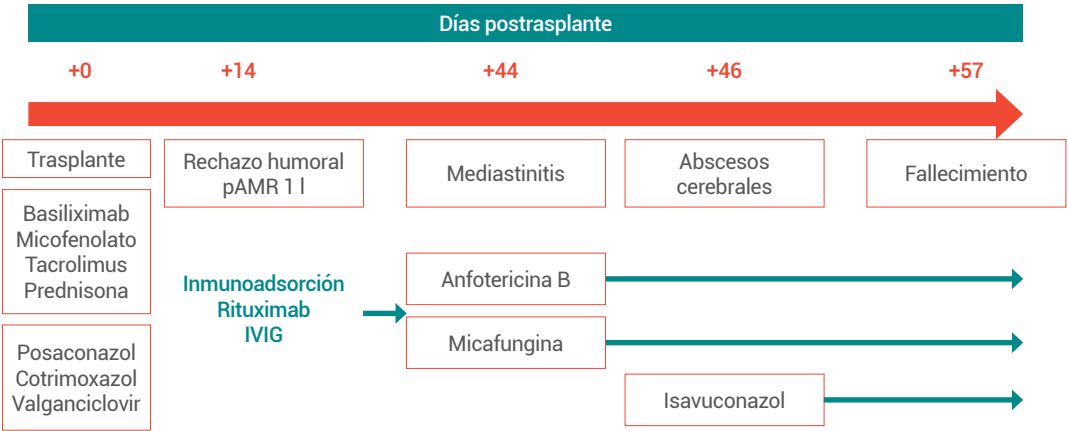


Tabla 1. Línea temporal de la evolución del paciente desde el trasplante (día +0)

ASPERGILLUS

Aspergillus es un hongo filamentoso ubicuo en la naturaleza, es el principal hongo patógeno que afecta a los seres humanos pudiendo provocar infecciones respiratorias tras la inhalación de esporas y, en ocasiones, afectación sistémica. La aspergilosis invasora (AI) es una entidad relativamente frecuente en pacientes inmunodeprimidos, sobre todo, en receptores de trasplante hematopoyético (TH) en los que el tratamiento con azoles profiláctico es mandatorio para reducir el riesgo de presentar esta infección en el curso de la enfermedad.¹ En receptores de órgano sólido (TOS), esta indicación es controvertida, con evidencia más robusta en receptores de trasplante pulmonar y siendo necesario individualizar en el resto de casos en función de factores de riesgo definidos.²

Están descritas más de 400 especies de *Aspergillus* pero la mayoría de los casos de AI se atribuyen a menos de cinco especies, siendo *Aspergillus fumigatus* la más prevalente.¹ Sin embargo, estudios recientes sugieren que la epidemiología de la AI podría cambiar debido al uso generalizado de profilaxis antifúngica con azoles, con la aparición de *Aspergillus* de la sección Usti, como *Aspergillus calidoustus* que crece a temperaturas por encima de los 37°C y que muestra resistencia natural a este grupo de antifúngicos.³

Los *Aspergillus* de la sección Usti incluyen a más de 20 especies de hongos ubicuos ambientales, frecuentes en sistemas de distribución de agua potable y en humedades y otras zonas afectadas por actividades humanas. Aunque el primer caso de AI debida a *Aspergillus* de la sección Usti se informó en 1974, estas infecciones han aumentado de forma considerable en los últimos 20 años.⁴

El grupo de Varga *et al.*⁵ realizó un análisis filogenético de las regiones codificantes de proteínas a través de aislamientos clínicos codificados previamente como *Aspergillus ustus*, en el que se describió una nueva especie conocida como *Aspergillus calidoustus*, con características diferenciales como el crecimiento a más de 37°C y la resistencia in vitro a posaconazol lo que aumentó las alarmas por las posibles infecciones en huéspedes inmunocomprometidos en tratamiento profiláctico con posaconazol. La susceptibilidad a caspofungina y anfotericina B liposomal es variable.

Datos de cohortes en España y Estados Unidos indican que la prevalencia relativa de *Aspergillus calidoustus* entre las especies de *Aspergillus* es del 1,4% y 2,8%, respectivamente.^{6,7} El tratamiento de estas infecciones es un reto, dadas las limitadas opciones y la falta de experiencia con los nuevos antifúngicos.⁸

Entre las manifestaciones extrapulmonares de la AI, la **mediastinitis aguda** es una complicación rara y descrita en pacientes receptores de trasplante cardíaco ortotópico (TCO) en la que *Aspergillus fumigatus* es la especie más descrita.⁹ La afectación cerebral es mucho más infrecuente, aunque se cree que puede estar infradiagnosticada, sobre todo en pacientes receptores de TH. El cuadro clínico suele ser insidioso, lo que da lugar a un retraso diagnóstico, sobre todo en pacientes inmunosuprimidos en los que la respuesta sistémica del huésped está retrasada.¹⁰

DISCUSIÓN

La AI está descrita hasta en el 15 % de los pacientes receptores de trasplante cardíaco ortotópico (TCO) con una mortalidad del 80% en algunas series. Dentro de las formas de AI en pacientes receptores de TCO, la afectación pulmonar es la más frecuente, siendo la mediastinitis una manifestación excepcional, estando reportados únicamente 12 casos previo al que se presenta.⁹

Hasta nuestro conocimiento, este es el segundo caso de mediastinitis por *Aspergillus calidoustus* pero el primero en reportar una infección invasora con afectación mediastínica y probablemente cerebral, dadas las dificultades del diagnóstico microbiológico en este último caso. En el otro caso reportado, la paciente precisó de instalaciones en el mediastino anfotericina B liposomal y sobrevivió, posiblemente por ausencia de rechazo del injerto, al contrario que nuestro paciente que recibió tratamiento adicional con rituximab y varias sesiones de inmunoadsorción y por la ausencia de afectación cerebral.⁹

En la serie más extensa publicada hasta la fecha, en la que se incluyeron infecciones por *Aspergillus calidoustus* y *Aspergillus ustus*, de los 41 pacientes descritos, el 82% estaban severamente inmunodeprimidos.

1. INFECCIÓN EN PACIENTE SOMETIDO A TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

De éstos, el 50% eran receptores de TH y un 32% receptores de TOS, siendo la mayoría receptores de trasplante pulmonar. En esta serie de pacientes, hubo una mortalidad cercana al 70% sobre todo en pacientes con afectación cerebral.¹⁰

En cuanto a la afectación cerebral, son escasos los casos reportados y descritos principalmente en pacientes inmunodeprimidos con una mortalidad que alcanza en la mayoría de las series tasas superiores al 90%.¹¹ La AI con afectación cerebral puede tener diversas manifestaciones, como la meningitis, encefalitis, el absceso cerebral e incluso accidente cerebrovascular.¹² Suele existir una infección pulmonar simultánea, como es el caso de nuestro paciente. La TC cerebral es inespecífica y similar a la de otras causas infecciosas de absceso cerebral.

La incidencia es difícil de determinar ya que, en muchos casos, como el que presentamos, la situación clínica imposibilita la demostración microbiológica, aunque se piensa que está infraestimada. En una serie de pacientes sometidos a TH, entre 1984 y 1992, y con masas cerebrales a lo largo de su seguimiento, en el 58% de las muestras biopsiadas se identificó *Aspergillus*.¹³

El diagnóstico puede realizarse después de haber transcurrido un periodo prolongado tras el trasplante y en casi todos los casos, se asocia a una intensa inmunosupresión, como en pacientes en tratamiento de la EICh. En nuestro caso, el paciente presentó un rechazo humoral, por lo que se intensificó el tratamiento inmunosupresor. Según las definiciones de Consenso sobre la Enfermedad Fúngica Invasiva de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer y el Grupo de Estudio de Micosis definiríamos a nuestro paciente como probable *Aspergilosis cerebral*.¹⁴

El tratamiento combinado con anfotericina B liposomal y voriconazol ha presentado buena respuesta en algunos pacientes con AI por *Aspergillus calidoustus*.¹⁵

La anfotericina B liposomal, las equinocandinas y la terbinafina muestran actividad *in vitro* para algunas cepas y parece que el tratamiento combinado podría tener un efecto sinérgico y beneficioso en estos pacientes.¹⁶ En los últimos años, la emergencia de los nuevos antifúngicos ha mejorado la oportunidad terapéutica en estos casos. En un reciente caso reportado, el tratamiento combinado con fosmanogepix a largo plazo en un paciente con AI diseminada con afectación cutánea y cerebral por *Aspergillus calidoustus* permitió la curación, asociado a un correcto control del foco.¹⁷ En nuestro paciente, se solicitó este fármaco como alternativa terapéutica a largo plazo pero, desgraciadamente, no pudo iniciarse por el deterioro clínico tan rápido.

Rezafungina es una equinocandina de vida media larga, que se muestra como una posible alternativa en estos pacientes por su actividad *in vitro* frente a especies crípticas.¹⁸ El olorofilm, otro fármaco de reciente comercialización, que inhibe una enzima indispensable en la síntesis de pirimidinas demuestra buena actividad contra especies crípticas incluyendo *Aspergillus calidoustus*.¹⁹ Aunque todas estas nuevas antifúngicas se muestran como potenciales opciones en este tipo de infecciones, la escasa experiencia en vida real, la limitada disponibilidad y la falta de datos en cuanto a penetrancia en el SNC dificultan su posicionamiento como tratamiento de elección.

Estudios *in vitro* demuestran que la combinación de terbinafina con voriconazol podría tener sinergia indistintamente de que la sensibilidad para azoles, aunque parece que la combinación con anfotericina B liposomal podría tener un efecto antagónico.¹⁶

Aunque la AI por *Aspergillus calidoustus* es una entidad infrecuente y hay escasos casos reportados, podría convertirse en un problema emergente entre la creciente población de pacientes inmunodeprimidos que reciben profilaxis antifúngica con posaconazol.

CONCLUSIONES

- ❖ La mediastinitis aguda es una complicación infecciosa frecuente en la cirugía del trasplante cardíaco. La etiología fúngica es poco frecuente y, generalmente, asociada a pacientes severamente inmunodeprimidos.
- ❖ *Aspergillus* es el principal hongo patógeno que afecta a los seres humanos pudiendo provocar aspergilosis invasora (AI) una entidad relativamente frecuente en pacientes inmunodeprimidos sobre todo en receptores de trasplante hematopoyético (TH).
- ❖ La mediastinitis aguda es una de las manifestaciones extrapulmonares de la AI, es poco frecuente y descrita en pacientes receptores de trasplante cardíaco ortotópico (TCO).
- ❖ La incidencia de AI con afectación cerebral probablemente esté infraestimada y se debe tener una alta sospecha clínica. Además, la elección del antifúngico debe incluir un fármaco con buena penetrancia en el SNC, probablemente en tratamiento combinado con azoles por su posible efecto sinérgico.
- ❖ En nuestro paciente, el deterioro clínico fue muy rápido y pese a un control de foco exhaustivo a nivel de mediastino y un tratamiento combinado, la imposibilidad de abordar las lesiones cerebrales posiblemente precipitaron el fallecimiento. Los nuevos antifúngicos como olorofilin o fosmanopegix son alternativas en estas infecciones, aunque se necesitan más estudios en vida real que permitan su posicionamiento como tratamiento de elección.

BIBLIOGRAFÍA

1. Douglas AP, Smibert OC, Bajel A, Halliday CL, Lavee O, McMullan B, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of invasive aspergillosis, 2021. *Intern Med J*. noviembre de 2021;51 Suppl 7:143-76.
2. Neofytos D, Garcia-Vidal C, Lamoth F, Lichtenstern C, Perrella A, Vehreschild JJ. Invasive aspergillosis in solid organ transplant patients: diagnosis, prophylaxis, treatment, and assessment of response. *BMC Infectious Diseases*. 24 de marzo de 2021;21(1):296.
3. Egli A, Fuller J, Humar A, Lien D, Weinkauff J, Nador R, et al. Emergence of *Aspergillus calidoustus* Infection in the Era of Posttransplantation Azole Prophylaxis. *Transplantation*. 27 de agosto de 2012;94(4):403.
4. Glampedakis E, Erard V, Lamoth F. Clinical Relevance and Characteristics of *Aspergillus calidoustus* and Other *Aspergillus* Species of Section Usti. *J Fungi (Basel)*. 12 de junio de 2020;6(2):84.
5. Varga J, Houbbraken J, Van Der Lee HAL, Verweij PE, Samson RA. *Aspergillus calidoustus* sp. nov., causative agent of human infections previously assigned to *Aspergillus ustus*. *Eukaryot Cell*. abril de 2008;7(4):630-8.
6. Alastruey-Izquierdo A, Mellado E, Peláez T, Pemán J, Zapico S, Alvarez M, et al. Population-based survey of filamentous fungi and antifungal resistance in Spain (FILPOP Study). *Antimicrob Agents Chemother*. julio de 2013;57(7):3380-7.
7. Balajee SA, Kano R, Baddley JW, Moser SA, Marr KA, Alexander BD, et al. Molecular identification of *Aspergillus* species collected for the Transplant-Associated Infection Surveillance Network. *J Clin Microbiol*. octubre de 2009;47(10):3138-41.
8. Imbert S, Cassaing S, Bonnal C, Normand AC, Gabriel F, Costa D, et al. Invasive aspergillosis due to *Aspergillus cryptic* species: A prospective multicentre study. *Mycoses*. noviembre de 2021;64(11):1346-53.
9. El-Sayed Ahmed MM, Almanfi A, Aftab M, Singh SK, Mallidi HR, Frazier OH. *Aspergillus* Mediastinitis after Orthotopic Heart Transplantation: A Case Report. *Texas Heart Institute Journal*. 1 de octubre de 2015;42(5):468-70.
10. Seroy J, Antiporta P, Grim SA, Proia LA, Singh K, Clark NM. *Aspergillus calidoustus* case series and review of the literature. *Transplant Infectious Disease*. 2017;19(5):e12755.
11. Septic-Metastasizing *Aspergillus*-Encephalitis Mimicking Massive Cerebral Infarction in a Heart Transplant Recipient: A Case Report - PubMed [Internet]. [citado 4 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25476237/>
12. Zhuang H, Xiang K, Gong S, Zhou Y, Chen J. Cerebral aspergillosis after heart-lung transplantation in a child: Case report with 3-year follow-up and literature review. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* [Internet]. 2023 [citado 29 de febrero de 2024];9. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2022.1042631>
13. Hagensee ME, Bauwens JE, Kjos B, Bowden RA. Brain abscess following marrow transplantation: experience at the Fred Hutchinson Cancer Research Center, 1984-1992. *Clin Infect Dis*. septiembre de 1994;19(3):402-8.
14. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clinical Infectious Diseases*. 12 de septiembre de 2020;71(6):1367-76.
15. Florescu DF, Iwen PC, Hill LA, Dumitru I, Quader MA, Kalil AC, et al. Cerebral aspergillosis caused by *Aspergillus ustus* following orthotopic heart transplantation: case report and review of the literature. *Clinical Transplantation*. 2009;23(1):116-20.

1. INFECCIÓN EN PACIENTE SOMETIDO A TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

16. Glampedakis E, Coste AT, Aruanno M, Bachmann D, Delarze E, Erard V, et al. Efficacy of Antifungal Monotherapies and Combinations against *Aspergillus calidoustus*. *Antimicrob Agents Chemother*. diciembre de 2018;62(12):e01137-18.
17. Kline A, Lionakis MS. Case Commentary: Long-Term Fosmanogepix Use in a Transplant Recipient with Disseminated Aspergillosis Caused by Azole-Resistant *Aspergillus calidoustus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 15 de marzo de 2022;66(3):e0236821.
18. Wiederhold NP, Locke JB, Daruwala P, Bartizal K. Rezafungin (CD101) demonstrates potent in vitro activity against *Aspergillus*, including azole-resistant *Aspergillus fumigatus* isolates and cryptic species. *J Antimicrob Chemother*. 1 de noviembre de 2018;73(11):3063-7.
19. Rivero-Menendez O, Cuenca-Estrella M, Alastruey-Izquierdo A. In vitro activity of olorofim (F901318) against clinical isolates of cryptic species of *Aspergillus* by EUCAST and CLSI methodologies. *J Antimicrob Chemother*. 1 de junio de 2019;74(6):1586-90.

UN SORPRENDENTE DIAGNÓSTICO INCIDENTAL EN UN ECOCARDIOGRAMA TRANSTORÁCICO DE CONTROL EN PACIENTE TRASPLANTADO CARDÍACO. ¿CÓMO HA LLEGADO HASTA AHÍ EL MICROORGANISMO?

Velasco de Andrés A., Ramos Oliveira S., Veras Lista M., Tiago Silva J., López-Medrano F.

Palabras clave: aneurisma, trasplante, *Aspergillus*.

PRESENTACIÓN

Los aneurismas micóticos por *Aspergillus* son una entidad rara y frecuentemente fatal, especialmente debido a la dificultad en el diagnóstico y tratamiento precoz. Han sido principalmente descritos en pacientes sometidos a cirugía cardíaca y su incidencia está aumentando en los últimos años.

Presentamos un caso de un aneurisma micótico por *Aspergillus flavus* en una paciente trasplantada cardíaca, diagnosticado en un ecocardiograma de rutina. La paciente fue sometida a resección quirúrgica y tratamiento antifúngico prolongado, presentando un buen pronóstico, con supervivencia de años después de la intervención.

Pretendemos llamar la atención sobre una entidad infrecuente, que requiere un bajo umbral de sospecha y rápida actuación terapéutica para garantizar el éxito clínico.

Además, se ha revisado la literatura de casos similares previamente descritos.

CASO CLÍNICO

Mujer de 61 años, residente en Canarias, con factores de riesgo vasculares y sometida a trasplante cardíaco ocho años antes, debido a una miocardiopatía dilatada idiopática. Se encontraba inmunosuprimida con tacrólimus, prednisona y micofenolato mofetilo, que requirieron ajustes frecuentes debido al deterioro de la función renal.

La cirugía de trasplante se realizó con soporte hemodinámico mediante circulación extracorpórea y no presentó complicaciones postoperatorias inmediatas, desde el punto de vista cardiológico ni infeccioso.

En un ecocardiograma transtorácico de control, se objetivó una dilatación aneurismática sacular en la raíz aórtica nativa, en la porción ascendente, a 55 milímetros de la sutura, con engrosamiento de la pared a ese nivel, que no estaba presente en el previo 6 meses antes. No se objetivó ninguna vegetación ni disfunción valvular aórtica. El cayado aórtico y la aorta descendente presentaban un calibre normal y la función sistólica de ventrículo izquierdo también estaba conservada.

En ese momento, la paciente refería pérdida de peso discreta, aumento de la disnea para moderados esfuerzos y olvidos frecuentes. No se realizó ninguna prueba de imagen cerebral. Se decidió caracterizar ese hallazgo mediante Angio-TC torácico en el que se confirmó la dilatación aneurismática de la aorta ascendente de 5,5 x 6,4cm de diámetro transversal que comenzaba inmediatamente superior a la sutura. Además, se observaron signos de inflamación del vaso (**Figura 1**). En los cortes abdominales del TC, no se observaron infartos viscerales que sugirieran embolismos.

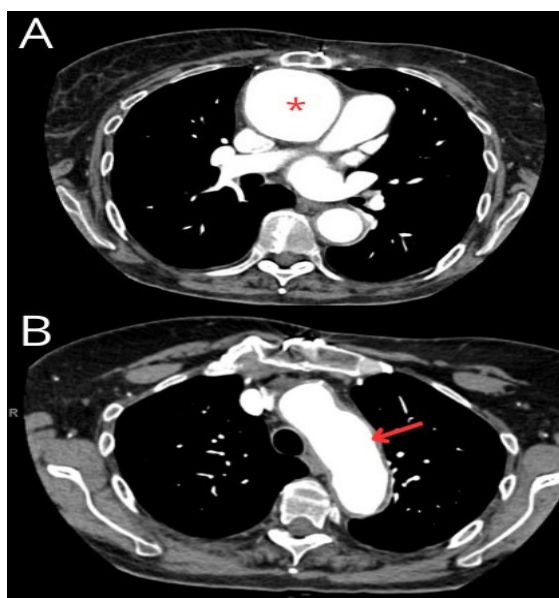


Figura 1. Angio-TC, corte transversal torácico. A: Dilatación aneurismática de aorta ascendente, con un diámetro transversal de 64 mm x 54 mm (asterisco rojo). B: Cayado de la aorta con irregularidades (flecha roja) y signos inflamatorios perivasculares.

Se decidió ingresar de forma programada a la paciente para estudio complementario. En la **exploración física** no presentaba ninguna alteración reseñable, ni estigmas de endocarditis. Nunca presentó fiebre. En la **analítica** realizada no se objetivó leucocitosis ni elevación de proteína C reactiva. Se extraerán hemocultivos, que eran estériles.

En la búsqueda de causas de aortitis, se consideraron dentro del diagnóstico diferencial: la sífilis, la tuberculosis y las causas autoinmunes. Todos los estudios para descartar estas enfermedades, incluido el panel básico de autoinmunidad, fueron negativos.

Se consensuó el caso entre el Servicio de Cardiología, Enfermedades Infecciosas y Cirugía Cardíaca, y se decidió la intervención quirúrgica para sustitución aórtica con material protésico. Ante el buen estado general de la paciente y ausencia de evidencia de infección sistémica, no se realizó ningún tratamiento antimicrobiano empírico en espera del resultado de la biopsia quirúrgica.

En la cirugía cardíaca, se constató un aneurisma de aorta ascendente a nivel de la sutura aórtica de trasplante cardíaco, con diámetro máximo de 70 mm, preservándose el calibre en unión sinotubular y cayado aórtico. En la aorta ascendente, también se objetivó una pared engrosada y placas ateroscleróticas. Se realizó resección del aneurisma y se colocó una prótesis tubular con inserción supracoronaria, respetando la válvula aórtica. Se enviaron muestras a Microbiología y un fragmento de la pieza quirúrgica a Anatomía Patológica.

La paciente no presentó complicaciones postquirúrgicas reseñables y, en las analíticas siguientes, no presentó ningún valor sugerente de etiología infecciosa. En el quinto día postoperatorio, presentó un pico febril aislado, sin focalidad infecciosa y con hemocultivos estériles. Permaneció afebril hasta el momento del alta.

En el examen macroscópico de la pieza quirúrgica enviada a Anatomía Patológica, se observó una superficie ulcerada de 1x0,5 cm. Se confirmó que la pared vascular tenía alteraciones histopatológicas compatibles con aneurisma y se evidenció, tanto presencia de neutrófilos polimorfonucleares, como de estructuras fúngicas (**Figuras 2, 3**).

En el examen directo microbiológico, se visualizaron micelos tabicados y en el cultivo se aisló *Aspergillus flavus*. Ante estos hallazgos, se extrajeron nuevos hemocultivos y se determinó el galactomano en sangre, siendo ambos negativos.

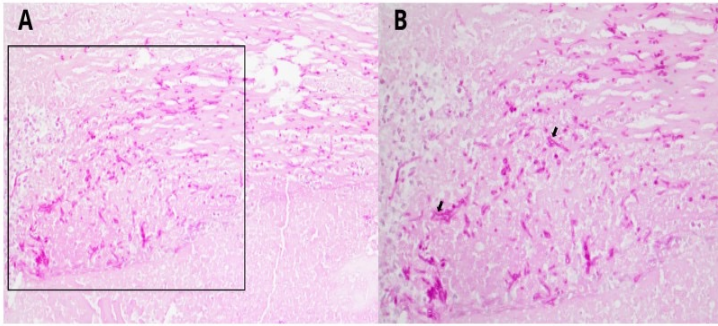


Figura 2. Tinción de PAS (Ácido peryódico de Schiff) (A: 20x, B: 40x) - estructuras filamentosas compatibles con hifas fúngicas (flechas negras) sobre un fondo necrótico.

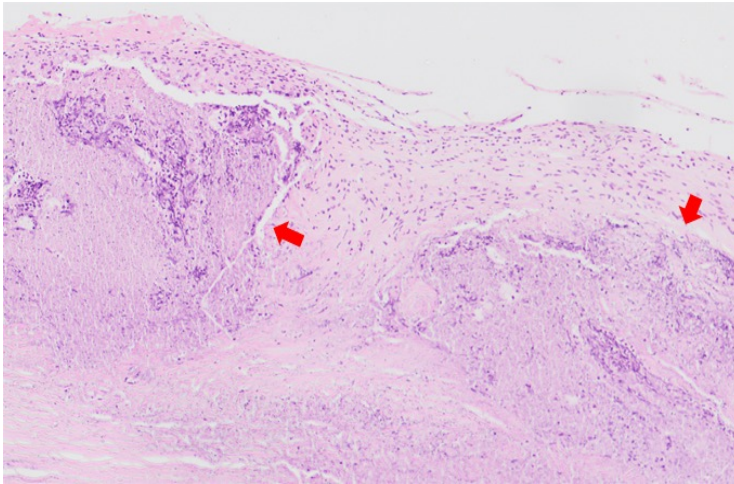


Figura 3. Hematoxilina y eosina (10x) - pared aórtica con presencia de áreas de necrosis (flechas rojas) e infiltrados de polimorfonucleares.

Se inició el tratamiento antifúngico con voriconazol (dosis inicial de 400 mg cada 12 horas y posteriormente 200 mg cada 12 horas) y caspofungina (70 mg/día de carga y luego 50 mg/día), ajustando también el tratamiento inmunosupresor. Después de 10 días de tratamiento combinado antifúngico, la paciente presentó deterioro del perfil hepático, por lo que se decidió suspender el tratamiento antifúngico. Ante la mejoría analítica posterior, se reinició el voriconazol.

Durante la hospitalización se completó el estudio de lesiones a distancia con otra tomografía computarizada torácica, cerebral y de senos paranasales, sin que se observaran hallazgos patológicos.

El ecocardiograma transtorácico de control confirmó que el tubo supracoronario se encontraba normoposicionado, sin imágenes patológicas peritubulares y sutura proximal no restrictiva.

A los tres meses de la intervención quirúrgica, en un Angio-TC de control, no había evidencia de dilatación aneurismática de nuevo ni complicaciones mecánicas a nivel de la prótesis aórtica (**Figura 4**).

Debido a la exposición solar frecuente en Canarias, la paciente reportó fotosensibilidad asociada con el uso prolongado de voriconazol, la cual mejoró con el uso continuo de protección solar. Después de un tratamiento prolongado con voriconazol (oral, dosis de 200 mg cada 12 horas) durante un total de 21 meses, se decidió suspender el tratamiento antifúngico.

La paciente mantuvo seguimiento a largo plazo con revisiones periódicas clínicas, analíticas y mediante pruebas de imagen con ecocardiogramas torácicos, que confirmaron que el diámetro aórtico estaba dentro de la normalidad y una posición correcta de la prótesis, sin evidencia de flujos patológicos.

La paciente falleció cuatro años después, sin signos de recurrencia de la infección fúngica.



Figura 4. Angio-TC de control tres meses después de la cirugía de sustitución aórtica. Resolución del aneurisma, normoposición de prótesis y ausencia de signos inflamatorios sugierentes de aortitis.

AFECCIÓN CARDIOVASCULAR POR *ASPERGILLUS*

La afectación cardiovascular por *Aspergillus* es infrecuente y se presenta usualmente como endocarditis y fenómenos embólicos, y la afectación aórtica sin endocarditis es excepcional.^{1,2} En los casos de aortitis por *Aspergillus* descritos, la especie aislada con más frecuencia fue *Aspergillus fumigatus*, seguida de *Aspergillus flavus*.¹⁻¹³

La aortitis por *Aspergillus* ha sido principalmente descrita en pacientes sometidos a cirugías cardíacas.^{1,2,4,14} De hecho, en la mayoría de los casos descritos, el aneurisma se desarrolla muy cerca de las líneas de sutura o punto de canulación aórtica, donde se ha roto la integridad de la íntima arterial.^{4,10,14} La mortalidad reportada es de 90 a 100%, incluso después de la resección quirúrgica e inicio de tratamiento antifúngico.^{1,4-6}

Las dilataciones aneurismáticas de la aorta pueden ser causadas por patología autoinmune, o por microorganismos, los más frecuentemente implicados son el *Staphylococcus aureus*, seguido de *Salmonella*.^{7,8}

La aortitis por *Aspergillus* posquirúrgica, descrita por primera vez en 1960, es una entidad infrecuente, pero su prevalencia está aumentando en los últimos años.^{6,12,13}

Pasquolotto et al.⁴ revisaron más de 500 pacientes con infección de herida quirúrgica por *Aspergillus*. La cirugía más frecuentemente implicada ha sido la cardíaca, y la manifestación más común la endocarditis o aortitis, con una predilección por la válvula aórtica.

Aunque la mayoría de los casos descritos han sido postquirúrgicos en pacientes inmunocompetentes, también se han descrito varios casos en pacientes sin cirugía cardiotorácica previa, muchos de los cuales están gravemente inmunodeprimidos y tenían un riesgo de aspergilosis angioinvasiva.^{7,12}

Sanchez-Recalde et al.¹ relatarán ocho casos de infección de la aorta ascendente por *Aspergillus* a lo largo de 25 años, después de cirugías cardíacas, como bypass cardiopulmonar y/o sustitución valvular. A pesar de que cinco casos fueron parte de un brote coincidente con trabajos de construcción en el hospital, donde se demostraron altas concentraciones de *Aspergillus fumigatus* en el sistema de ventilación y en el suelo quirúrgico, también se han descrito casos esporádicos no relacionados, en los que no estaba clara la fuente de contaminación.

En esta serie de casos, todos los pacientes presentaron fiebre y otras manifestaciones clínicas, incluyendo embolias cerebrales, periféricas, fallo multiorgánico, entre otras, desde el postoperatorio inmediato hasta 24 meses después.¹ De hecho, en la revisión de Pasquolotto et al.⁴ de 188 casos de aspergilosis postquirúrgica cardíaca, la presentación más frecuente fue fiebre de origen desconocido o fenómenos embólicos tardíos. Sin embargo, esta enfermedad puede tener una evolución indolente,

con diagnóstico años después de la intervención quirúrgica. Están descritos casos de aortitis por *Aspergillus* sin la presencia de fiebre o diseminación multiorgánica, donde el primer síntoma puede ser una embolia periférica años más tarde de la cirugía cardíaca,¹⁵ una endoftalmitis endógena sin signos de inflamación sistémica,⁶ o como diagnóstico accidental mediante ecografías de rutina en pacientes asintomáticos.⁹ En la endocarditis por *Aspergillus*, la fiebre es menos común que en endocarditis por otras causas.¹⁴

DISCUSIÓN

En nuestro caso, la paciente se encontraba afebril y sin evidencia de émbolos a distancia. Aunque no se han confirmado embolias cerebrales en la tomografía computarizada cerebral, no se ha realizado la resonancia magnética que caracterizaría mejor la presencia de microembolias que podrían ser una explicación a los síntomas neurológicos de olvidos frecuentes reportados.

El **diagnóstico de aortitis por *Aspergillus* es difícil** debido a que los hemocultivos son frecuentemente negativos (apenas 6% positivos), incluso en la presencia de enfermedad grave, y el ecocardiograma tiene baja sensibilidad para detectar alteraciones en la aorta ascendente sin la presencia de vegetaciones.^{1,2,4-6,14} Los biomarcadores séricos, como el galactomanano, suelen ser útiles para el diagnóstico de aspergilosis angioinvasiva en pacientes inmunocomprometidos, pero su sensibilidad depende de la presencia de infección diseminada y de la profilaxis antifúngica. Consecuentemente, varios casos de aortitis por *Aspergillus* han comunicado valores de galactomanano sérico negativos.⁶

En nuestro caso, los hemocultivos fueron sistemáticamente negativos, así como el galactomanano en sangre. La sospecha diagnóstica surgió a partir de un ecocardiograma transtorácico de rutina y fue confirmada mediante TC torácica con contraste. Esta técnica se considera el *gold standard* para el diagnóstico.⁶

El diagnóstico, generalmente, se confirma por comprobación histológica de la presencia de las características hifas septadas, aunque no siempre es posible distinguirlas de otros hifomicetos angioinvasivos, o mediante el aislamiento en un cultivo de un sitio usualmente estéril, así que es crucial la intervención quirúrgica para obtener un diagnóstico definitivo.

Debido al diagnóstico tardío, es frecuente que, al debut de los síntomas, el *Aspergillus* ya haya establecido una extensa invasión endovascular que le posibilita embolizar arterias de gran calibre, causando afectación multiorgánica. Varios autores señalan una mortalidad superior al 90%. De hecho, la mayoría de los casos se llega al diagnóstico después del fallecimiento. Incluso después de la resección quirúrgica, la mortalidad es muy elevada.^{1,4-6} Los pocos casos de éxito clínico refuerzan la importancia de una estrategia terapéutica que incluya la resección quirúrgica del aneurisma y una terapia antifúngica prolongada,¹ como ha sido el nuestro caso.

La evolución insidiosa, ya descrita, es otro factor que contribuye a la dificultad diagnóstica. En nuestro caso, la infección ocurrió ocho años después del trasplante cardíaco pero existen más casos de afectación cardiovascular por *Aspergillus* con una sospecha de intervalo temporal aún más largo: 17¹⁶ y 20¹⁷ años, después de la cirugía cardíaca.

Se investigó el posible origen de la infección de nuestro caso. La paciente no presentaba datos de afectación por *Aspergillus* en el pulmón ni en otros órganos, y no hubo evidencia de infección fúngica en el donante del corazón, quien solo estuvo dos días en la unidad de cuidados intensivos. Se realizaron controles de los filtros de aire del quirófano de cirugía cardíaca, donde no se aisló *Aspergillus* en los controles anteriores ni posteriores a la fecha del trasplante y no ha habido otros casos de infección por *Aspergillus* en los pacientes intervenidos en fechas próximas al trasplante de esta paciente. Revisamos la posibilidad de infección después del trasplante y, de hecho, la paciente se sometió a una coronariografía percutánea tres años antes de este diagnóstico. En el único caso descrito de aortitis por *Aspergillus* asociada a esta técnica,⁵ los síntomas comenzaron 14 días después de la intervención, pero el paciente también había tenido una intervención quirúrgica cardíaca años antes.

1. INFECCIÓN EN PACIENTE SOMETIDO A TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

Aunque no se ha podido demostrar esta teoría fehacientemente, pensamos que lo más plausible es que se infectara durante el propio acto quirúrgico, dado la descripción similar de otros casos de aneurismas micóticos en la línea de sutura aórtica tras el trasplante cardíaco.¹⁰

CONCLUSIONES

- Relatamos uno de los pocos casos clínicos descritos de aortitis por *Aspergillus* con éxito terapéutico. Con esta comunicación, pretendemos llamar la atención sobre una enfermedad potencialmente fatal y de difícil diagnóstico, en la cual es necesario tener una alta sospecha clínica en pacientes con alteraciones cardíacas o de la aorta ascendente, así como manifestaciones embólicas ocultas, independientemente del período postoperatorio. Este grado de sospecha debe ser aún mayor si se trata de pacientes inmunodeprimidos, pues tienen mayor riesgo de infección angioinvasiva con afectación multiorgánica.
- Creemos que el diagnóstico y tratamiento precoz de nuestra paciente, previo a la manifestación de síntomas embólicos, así como el tratamiento prolongado han sido fundamentales para el desenlace favorable observado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sanchez-Recalde A. et al. Aspergillus aortitis after cardiac surgery. J Am Coll Cardiol. 2003;41(1):152-156. doi:10.1016/S0735-1097(02)02606-2
2. Duygu H, et al. Aspergillus niger aortitis after aortic valve replacement diagnosed by transesophageal echocardiography. Echocardiography. 2006;23(5):405-406. doi:10.1111/j.1540-8175.2006.00122.x
3. Clarke NS, et al. Aspergillus aortitis & aortic valve endocarditis after coronary surgery. J Card Surg. 2019;34(9):871-874. doi:10.1111/jocs.14125
4. Pasqualotto AC, Denning DW. Post-operative aspergillosis. Clin Microbiol Infect. 2006;12(11):1060-1076. doi:10.1111/j.1469-0691.2006.01512.x
5. Khumri TM, et al. Transesophageal Echocardiographic Diagnosis of Aspergillus Fumigatus Aortitis After Percutaneous Coronary Intervention. J Am Soc Echocardiogr. 2006;19(8):1072.e9-1072.e11. doi:10.1016/j.echo.2006.03.029
6. Rocco JM, Benson MK. Aspergillus aortitis in an immunocompetent patient presenting with acute endophthalmitis. Infect Dis Rep. 2018;10(2):36-38. doi:10.4081/idr.2018.7750
7. Tresson P, et al. Endovascular Repair as a Bridge to Open Repair of a Ruptured Descending Thoracic Aspergillus Aortitis. Ann Thorac Surg. 2017;104(6):e425-e428. doi:10.1016/j.athoracsur.2017.04.055
8. Burón Fernández MR, Oruezábal Moreno MJ. Aneurisma micótico en cayado aórtico por Aspergillus fumigatus: Aportación de un caso y revisión en la literatura. An Med Interna. 2005;22(9):437-440. doi:10.4321/s0212-71992005000900009
9. Ronco F, et al. Incidental Finding by Two-Dimensional Echocardiography of a Mycotic Pseudoaneurysm of the Ascending Aorta After Orthotopic Heart Transplantation. J Am Soc Echocardiogr. 2010;23(5):580.e1-580.e3. doi:10.1016/j.echo.2009.09.010
10. Escribano Subías P, et al. Aneurisma micótico por Aspergillus en la línea de sutura aórtica tras el trasplante cardíaco. Rev Esp Cardiol. 2000;53(10):1403-1405. doi:10.1016/S0300-8932(00)75249-3
11. Leow L, et al. Unusual presentation of Aspergillus aortitis after aortic valve surgery with massive hemoptysis. JTCVS Tech. 2021;6(C):63-65. doi:10.1016/j.jtc.2020.12.004
12. Silva ME, et al. Mycotic Aneurysm of the Thoracic Aorta Due to Aspergillus terreus : Case Report and Review Paul Krogstad Published by : Oxford University Press Stable URL : <http://www.jstor.org/stable/4461400> Mycotic Aneurysm of the Thoracic Aorta Due to Aspergillus terr. 2016;31(5):1144-1148.
13. Brili S, et al. Fungal ascending aortic aneurysm after cardiac surgery. Echocardiography. 2009;26(1):84-87. doi:10.1111/j.1540-8175.2008.00776.x
14. Thompson GR, et al. Fungal Endocarditis: Pathophysiology, Epidemiology, Clinical Presentation, Diagnosis, and Management. 19.
15. Sharifulin R, et al. Successful Treatment of an Aortotomy Site Aspergillus Infection. Ann Thorac Surg. 2019;108(4):e253-e255. doi:10.1016/j.athoracsur.2019.02.036
16. Plaza-Martínez Á, et al. Bilateral popliteal embolism secondary to the fungal infection of the scar tissue resulting from aortotomy. Angiologia. 2002;54(6):455-459. doi:10.1016/S0003-3170(02)74777-9
17. Fujioka S, et al. Case of infectious endocarditis predicted by orbital color doppler imaging. Jpn J Ophthalmol. 2005;49(1):46-48. doi:10.1007/s10384-004-0137-0

NEUMONÍA BILATERAL EN UN PACIENTE TRASPLANTADO RENAL

Horvath L., Villanueva M., Bodro M., Herrera S., Espasa M.

Palabras Clave: *coccidioidomicosis, pulmonar, TOS.*

PRESENTACIÓN

La coccidioidomicosis es una infección fúngica causada por *Coccidioides* spp. En personas inmuno-competentes, consiste en una infección asintomática o un cuadro respiratorio, mientras en inmuno-deprimidos puede llegar a diseminarse.

Exponemos un caso de coccidioidomicosis de origen pulmonar en un hombre con un trasplante renal 6 semanas antes de la infección. El paciente presentó una clínica de insuficiencia respiratoria grave que, a pesar de tratamiento, evolucionó a un cuadro de shock séptico y fallo multiorgánico.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 67 años, natural de Bilbao. De profesión capitán de barco, actualmente jubilado y que residió durante varios años en Guatemala. Exfumador de 1 paquete/día hace 10 años. No eno-lismo. Alérgico a cloranfenicol y reacción adversa medicamentosa (RAM) a doxazosina (temblor). Acude a Urgencias a las 6 semanas postrasplante renal, por un cuadro de disnea progresiva, tos con expectoración y sensación distérmica no termometrada de 7-10 días de evolución. No refiere ortop-neu, aumento del perímetro de extremidades inferiores ni otra sintomatología asociada.

Como antecedentes patológicos destaca: IAMCEST, en 2003, tratado con stent en coronaria derecha (CD). En 2018, síncope secundario a taquicardia ventricular (TV) con posterior implantación de DAI. Hipertensión arterial de largo tiempo de evolución, insuficiencia cardíaca, dislipidemia y claudicación intermitente en extremidades inferiores. Insuficiencia renal crónica (IRC) secundaria a nefroangioes-clerosis (NEA), con realización de hemodiálisis por catéter desde 2018 y posterior arteriovenostomía. En septiembre del 2020, se somete a trasplante renal ortotópico izquierdo de donante cadáver con alto riesgo de complicaciones. Presenta, como complicaciones, función retardada del injerto resuelta con diálisis. Actualmente, portador de sonda vesical (SV), catéter doble J y nefrostomía percutánea.

Medicación habitual crónica con: bisoprolol 5 mg/d, amiodarona 200 mg c/48h, furosemida 20 mg/d y atorvastatina 20 mg/d. Tratamiento inmunosupresor con tacrolimus 1 mg c/12h, micofenolato 720 mg c/12h y prednisona 15 mg/d. Profilaxis con cotrimoxazol 80/400 mg c/24h y valganciclovir 450 mg/72h.

Al ingreso, se objetiva una presión arterial de 147/73, frecuencia cardíaca 94 lpm y T^a axilar 36,2°C. En la **exploración**, destaca la auscultación de crepitantes en ambos campos pulmonares de predominio derecho. Se constata insuficiencia respiratoria grave con elevados requerimientos de oxigenoterapia, requiriendo mascarilla tipo Monaghan. Se completa estudio con Rx tórax en la que destaca afecta-ción del parénquima de ambos pulmones e infiltrados en campo inferior del intersticio izquierdo y en todo el parénquima derecho con clara tendencia consolidativa de predominio periférico (**Figura 1a**). Con todo ello, se evidencia una extensa neumonía bilateral de predominio en pulmón derecho.

Se realiza gasometría arterial (pH 7,43, pO₂ 64 mmHg, pCO₂ 24,1 mmHg, bicarbonato 15,7 mmol/L) que muestra insuficiencia respiratoria hipoxémica. Adicionalmente, en la analítica inicial, destaca una marcada elevación de reactantes de fase aguda, leucocitosis con neutrofilia y elevación del dí-mero D (**Tabla 1**).

1. INFECCIÓN EN PACIENTE SOMETIDO A TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

Debido a la evolución, ingresa en el Área de Vigilancia Intensiva (AVI), donde, por requerimiento creciente de oxigenoterapia, precisa intubación orotraqueal (IOT) y soporte con ventilación mecánica (VM). Durante la intubación, presenta un episodio de hipotensión progresiva que requiere la administración de adrenalina y la realización de RCP durante 1 minuto. El paciente se mantiene sedoanalgesiado con propofol (10 ml/h) y remifentanilo (15 ml/h) (RASS -5). En la exploración cardíaca, se muestran tonos rítmicos y se realiza ecografía pulmonar que muestra líneas B en pulmón derecho. Se instaura tratamiento antibiótico con levofloxacin, meropenem y linezolid y se reduce el tratamiento inmunosupresor a únicamente prednisona.

Se realiza una TC de tórax en la cual se evidencia una importante afectación pulmonar bilateral de focos nodulares con gran consolidación derecha sugestivos de infección bacteriana y posible sobreinfección fúngica. También se objetiva un moderado neumotórax anterior derecho, por lo que se instaura tubo de drenaje (**Figura 1b**). Se añaden al tratamiento isavuconazol y anfotericina B liposomal.

Dado el contexto clínico, la opción más probable es que se trate de una infección fúngica, sin poder descartar hongos endémicos, dado los antecedentes del paciente, ni una etiología bacteriana. Se contacta con Coordinación de Trasplantes que indica que el donante falleció por accidente cerebrovascular (ACV) y era autóctono de Girona. Se explica que no se ha comunicado la existencia de infecciones en los otros receptores, por lo que *a priori* no sugiere una infección derivada del donante.

En conjunto, el paciente muestra neumonía bilateral por probable infección oportunista, neumotórax derecho e insuficiencia respiratoria secundaria.

En las pruebas complementarias, se realizan hemocultivos, urinocultivo, PCR SARS-CoV-2, antigenurias de *Streptococcus pneumoniae* y *Legionella pneumophila*, antígeno para *Cryptococcus neoformans* en sangre y serología de *Strongyloides stercoralis*, a partir de muestras recogidas previamente a la administración de antiinfecciosos. Todas las pruebas realizadas son negativas. Se realiza una fibrobroncoscopia y se practica un broncoaspirado (BAS), en el que se aspiran abundantes secreciones purulentas, así como un lavado broncoalveolar (BAL). Desde Microbiología, informan que, en la tinción de Gram y de calcoflúor, se objetiva la presencia de esférulas y endosporas (**Figura 2a**). Se realiza una PCR múltiplex para la detección de virus respiratorios y microorganismos atípicos que es negativa y tinción de plata para *Pneumocystis jirovecii* negativa, así como la detección de galactomanano en el BAL. La determinación de (1→3)-β-D-glucano (Wako) en suero es positiva (13,83 pg/ml). A los cuatro días de incubación a 30°C, se objetiva crecimiento en las placas de Sabouraud-Dextrosa de un hongo filamentoso que se identifica como *Coccidioides posadasii* (**Figura 2b**), mediante Maldi-ToF y biología molecular.

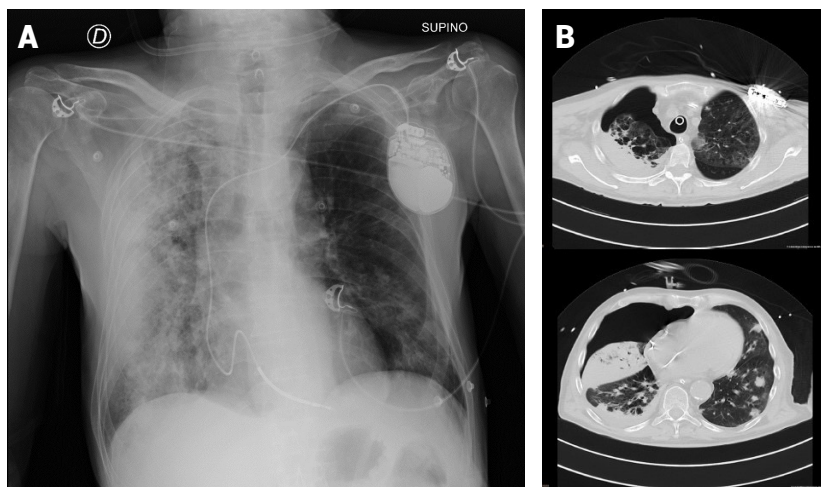


Figura 1. a) Rx de tórax. Se muestra un patrón intersticial de predominio derecho. b) TC de tórax. Se evidencia una afectación pulmonar bilateral de focos nodulares y un neumotórax derecho.

BIOQUIMICA		HEMOGRAMA	
PCR	35,8 mg/dL	Neutrófilos	8,8 x 10 ⁹ /L
Glucosa	173 mg/dL	Linfocitos	0,3 x 10 ⁹ /L
Creatinina	1,9 mg/dL	Hematíes	3,9 x 10 ¹² /L
FG	35 mL/min/1,72m ²	Hemoglobina	113 g/L
AST	22 U/L	Hematocrito	37%
ALT	23 U/L	VCM	95 fl
GGT	74 U/L	HCM	29 U/L
Bilirrubina	0,7 mg/dL	Plaquetas	372 x 10 ⁹ /L
FA	156 U/L	HEMOSTASIA	
LDH	308 U/L	TP	58%
Sodio	139 mEq/L	TTPA	25 s
Potasio	5,3 mEq/L	INR	1,35
Procalcitonina	0,66 ng/mL	D-dímero	15,500 ng/mL

Tabla 1. Analítica inicial.

PCR: proteína C reactiva, FG: filtrado glomerular, AST: aspartato aminotransferasa, ALT: alanina amino-transferasa, GGT: gamma glutamil transpeptidasa, FA: fosfatasa alcalina, LDH: lactato deshidrogenasa, VCM: volumen corpuscular medio, HCM: hemoglobina corpuscular media, TP: tiempo de protrombina, TTPA: Tiempo de tromboplastina parcial activada, INR: índice internacional normalizado.

En los posteriores días de ingreso, el hemograma muestra leucocitosis con neutrofilia, trombocitopenia progresiva y anemia con hemoglobina 73 g/L y hematocrito 23%. Se somete al paciente a hemodiafiltración por persistencia de oliguria (IRA anúrica multifactorial hemodinámica, séptica y nefrotóxica). En el 6º día de ingreso, presenta Tª 37,9°C y empeoramiento de la función hepática, reflejando una alta probabilidad de infección diseminada, que evoluciona con inestabilidad hemodinámica.

En el 10º día de ingreso, se produce un shock séptico secundario a neumonía bilateral por *C. posadasii* con disfunción cardiovascular, renal, hematológica, hepática y acidosis respiratoria (SOFA=14). En el 11º día de ingreso, el paciente fallece por disfunción ventricular grave con parada cardiorrespiratoria.

En el informe de autopsia, Anatomía Patológica informa una bronconeumonía aguda granulomatosa necrosante micótica, en la que se muestran abundantes hongos concordantes con *Coccidioides* spp (Figura 3). Con ello, se confirma una grave infección pulmonar bilateral secundaria a *Coccidioides* spp como patología fundamental. La causa última del éxito se relaciona con el shock séptico que evolucionó a fallo multiorgánico.

COCCIDIOIDOMICOSIS

La coccidioidomicosis es una infección producida por el hongo dimórfico *Coccidioides* spp., hongo dimórfico, perteneciente a la división *Ascomycota*, que puede existir en forma micelial o esférula.¹ Se conocen 2 especies: *C. immitis* y *C. posadasii*. Ambas producen cuadros semejantes y presentan respuesta al tratamiento similar. Sin embargo, se diferencian por sus características genotípicas y la distribución epidemiológica.^{1,2}

La forma más frecuente de adquisición es vía inhalación de artroconidios (esporas) formados por el micelio durante la fase saprofítica. Una vez en los bronquiolos terminales del pulmón, inician la fase

1. INFECCIÓN EN PACIENTE SOMETIDO A TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

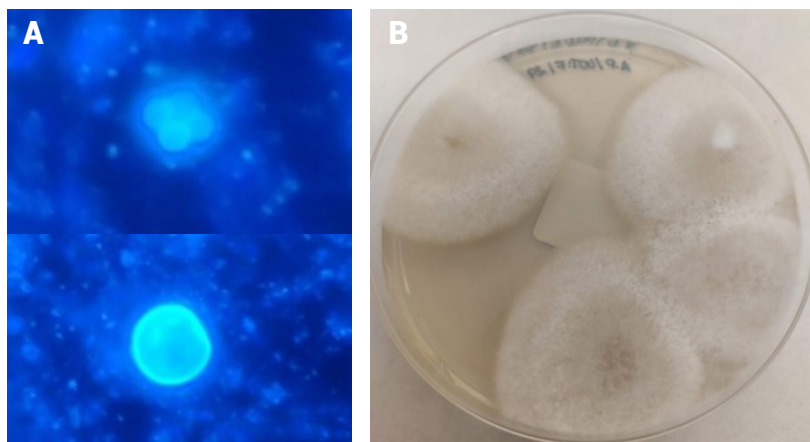


Figura 2. a) Tinción de calcoflúor en la que se observan endosporas (superior) y la esférula (inferior). b) Crecimiento de *Coccidioides posadasii* en agar patata (forma micelial) a 30°C en aerobiosis.

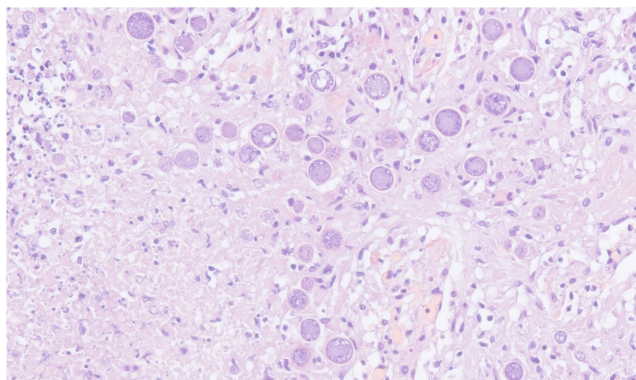


Figura 3. Tinción de hematoxilina-eosina en necropsia de pulmón. Se observan esférulas de *Coccidioides posadasii*.

parasitaria y se transforman en esférulas, que pueden dar lugar a centenares de endosporas capaces de diseminar a otros órganos, principalmente vía hematógena.³⁻⁵ Otras vías de adquisición, aunque poco comunes, comprenden la transmisión mediante trasplante de órgano debido a un donante infectado o el contacto con objetos contaminados a través de heridas.^{1,3}

La expresión clínica de la enfermedad es diversa y abarca desde una primoinfección no complicada, asintomática o con manifestación pulmonar, hasta formas diseminadas agudas, con frecuencia mortales a pesar del tratamiento. Estas últimas, se presentan generalmente en individuos susceptibles, como son los pacientes inmunodeprimidos.^{3,6}

Este hongo saprófito se encuentra en los suelos áridos y desérticos. La distribución epidemiológica varía según la especie, aunque se sobreponen. Mientras *C. immitis* se limita a los estados de California, Utah y Washington, *C. posadasii* se ubica en las zonas de Nevada, Arizona, México, el oeste de Texas, América central y América del Sur.^{1,7,8} Se estima que la incidencia y la distribución de *Coccidioides* spp. está en aumento debido a factores climáticos y poblacionales, siendo una enfermedad infecciosa emergente de notable importancia.^{4,9}

Guatemala es un área endémica de coccidioidomicosis. Mediante la prueba de intradermorreacción, se ha constatado que la exposición a *Coccidioides* spp. se concentra en el oriente del país, específicamente en el valle del Motagua. Se ha estimado una prevalencia del 26,5%, lo que permite considerar esta zona como de alta endemia.¹⁰

Cualquier individuo que permanezca en zonas endémicas puede contraer fiebre del valle. El 60% de los casos son asintomáticos gracias a la respuesta inmunológica.^{4,9} Sin embargo, aproximadamente un tercio desarrollan tras un periodo de incubación de 1-4 semanas, un cuadro pulmonar clínicamente indistinguible de neumonía bacteriana. En consecuencia, se considera la primera causa (25%) de neumonía comunitaria adquirida (NAC) en áreas altamente endémicas.^{1,3,6} En regiones no endémicas, esta similitud clínica conlleva un retraso en el tratamiento.⁹

Por otro lado, la población de riesgo, como los pacientes inmunocomprometidos, suelen sufrir formas más graves de enfermedad.³ En el caso de pacientes altamente inmunodeprimidos, la diseminación ocurre en el 30-50% de los casos.¹ La infección en estos grupos puede ser primaria o debida a reactivación. Esta última es más frecuente en receptores de trasplante, los cuales suelen presentar infección durante el primer año postrasplante. Se estima que el 84% de los casos de coccidioidomicosis pulmonar progresiva mortal ocurre en pacientes bajo estado de inmunodepresión.^{5,11}

DISCUSIÓN

El diagnóstico de coccidioidomicosis radica en la combinación de hallazgos clínicos, pruebas de imagen y datos de laboratorio junto a la consideración de infección en aquellos pacientes que residen o viajan a áreas endémicas.¹ Dado que la mayoría de los individuos son asintomáticos, hay una infraestimación de casos.³ El método de diagnóstico más utilizado en zonas endémicas es la serología, con elevada sensibilidad. Inicialmente se realiza un inmunoensayo ligado a enzima (ELISA) para IgM/IgG, seguido de un ensayo de inmunodifusión cuantitativo confirmatorio para monitorizar la respuesta al tratamiento.^{1,9} Sin embargo, en pacientes inmunosuprimidos, la prueba serológica puede dar falsos negativos en el 20-50% de los casos.¹² Por ello, también se disponen de pruebas de antígenos en orina y pruebas moleculares, aunque menos desarrolladas.^{6,9} Respecto a la detección de (1→3)-β-D-glucano en suero, muestra una sensibilidad del 44% y especificidad del 91%, siendo los niveles más elevados en aquellos casos diseminados.¹³ Finalmente, el diagnóstico definitivo se basa en el aislamiento de *Coccidioides* spp. en cultivo y los datos histopatológicos. En cultivo crece en aproximadamente 5 días con incubación aerobia a 30°C, mostrando colonias no pigmentadas en forma micelial.^{1,6}

En cuanto al tratamiento, viene determinado por el tipo y la gravedad de la infección. Mientras sus formas leves de enfermedad pulmonar son tratadas generalmente con azoles, preferiblemente fluconazol durante 3-6 meses, las formas graves diseminadas requieren anfotericina B liposomal hasta estabilización clínica y posteriormente fluconazol.¹⁴

En cuanto a estrategias de profilaxis, para aquellos pacientes autóctonos de regiones endémicas para *Coccidioides* spp., se recomienda la toma de fluconazol durante 1 año desde el trasplante. Para pacientes fuera de áreas endémicas pero que han residido o viajado previamente a zonas endémicas, se recomienda hacer un cribaje serológico y, en caso de ser positivo, iniciar fluconazol durante 1 año.¹⁵

CONCLUSIONES

- Nuestro paciente probablemente adquirió el patógeno durante su estancia en Guatemala, región endémica para *C. posadasii*.
- Como consecuencia de la inmunosupresión generada para el trasplante renal, sufrió una reactivación que condujo a una infección con un desenlace de fallo multiorgánico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Crum N. F. (2022). Coccidioidomycosis: A Contemporary Review. *Infectious diseases and therapy*, 11(2), 713–742. <https://doi.org/10.1007/s40121-022-00606-y>
2. Kirkland, T. N., & Fierer, J. (2018). *Coccidioides immitis* and *posadasii*: A review of their biology, genomics, pathogenesis, and host immunity. *Virulence*, 9(1), 1426–1435. <https://doi.org/10.1080/21505594.2018.1509667>
3. Johnson, L., Gaab, E. M., Sanchez, J., Bui, P. Q., Nobile, C. J., Hoyer, K. K., Peterson, M. W., & Ojcius, D. M. (2014). Valley fever: danger lurking in a dust cloud. *Microbes and infection*, 16(8), 591–600. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2014.06.011>
4. Kollath, D. R., Miller, K. J., & Barker, B. M. (2019). The mysterious desert dwellers: *Coccidioides immitis* and *Coccidioides posadasii*, causative fungal agents of coccidioidomycosis. *Virulence*, 10(1), 222–233. <https://doi.org/10.1080/21505594.2019.1589363>
5. Diaz, M. A., Bayo, M. L., Alvarez, F., & Alvarez, S. (2020). *Coccidioides* in lung transplant: case report. *BMJ case reports*, 13(4), e230888. <https://doi.org/10.1136/bcr-2019-230888>
6. Twarog, M., & Thompson, G. R., 3rd (2015). Coccidioidomycosis: Recent Updates. *Seminars in respiratory and critical care medicine*, 36(5), 746–755. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1562900>
7. Ashraf, N., Kubat, R. C., Poplin, V., Adenis, A. A., Denning, D. W., Wright, L., McCotter, O., Schwartz, I. S., Jackson, B. R., Chiller, T., & Bahr, N. C. (2020). Re-drawing the Maps for Endemic Mycoses. *Mycopathologia*, 185(5), 843–865. <https://doi.org/10.1007/s11046-020-00431-2>
8. Laniado-Laborín, R., Arathoon, E. G., Canteros, C., Muñiz-Salazar, R., & Rendon, A. (2019). Coccidioidomycosis in Latin America. *Medical mycology*, 57(Supplement_1), S46–S55. <https://doi.org/10.1093/mmy/myy037>
9. Gharakhanian, R., Ohno, A., Craig, D., & Wang, S. (2023). Valley fever, mimicker of malignancy. *Heliyon*, 9(1), e12900. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e12900>
10. Sánchez, A., Argueta, V., Orozco, R., y De León, W. (2018) Coccidioidomycosis con multiples calcificaciones del microorganismo. *Rev. méd. (Col. Méd. Cir. Guatem.)*; 157:(1) 44-49. ISSN: 2074-7004, e-ISSN: 2664-3677
11. Tepeoglu, M., Erinanc, H., Ozdemir, H., Turan, H., Moray, G., & Haberal, M. (2014). Pulmonary coccidioidomycosis after a renal transplant in a nonendemic region. *Experimental and clinical transplantation : official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation*, 12(1), 71–73. <https://doi.org/10.6002/ect.2012.0254>
12. Alčiauskas, T., Zablockienė, B., Zablockis, R., Svetikas, L., Bilotaitė, L., & Jančorienė, L. (2022). Pulmonary Coccidioidomycosis: A Case Report and Literature Review. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 58(5), 655. <https://doi.org/10.3390/medicina58050655>
13. Thompson, G. R., 3rd, Bays, D. J., Johnson, S. M., Cohen, S. H., Pappagianis, D., & Finkelman, M. A. (2012). Serum (1->3)-β-D-glucan measurement in coccidioidomycosis. *Journal of clinical microbiology*, 50(9), 3060–3062. <https://doi.org/10.1128/JCM.00631-12>
14. Galgiani, J. N., Ampel, N. M., Blair, J. E., Catanzaro, A., Geertsma, F., Hoover, S. E., Johnson, R. H., Kusne, S., Lisse, J., MacDonald, J. D., Meyerson, S. L., Raksin, P. B., Siever, J., Stevens, D. A., Sunenshine, R., & Theodore, N. (2016). 2016 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guideline for the Treatment of Coccidioidomycosis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 63(6), e112–e146. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw360>
15. Miller, R., Assi, M., & AST Infectious Diseases Community of Practice (2019). Endemic fungal infections in solid organ transplant recipients-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical transplantation*, 33(9), e13553. <https://doi.org/10.1111/ctr.13553>

STRANGER THINGS: UN CASO POCO HABITUAL DE INFECCIÓN EN EL POSTOPERATORIO DE UN TRASPLANTE CARDÍACO

Aranda Martínez S., Blázquez Bermejo Z., Barrio-Gutierrez J.M., Machado Vilchez M., Muñoz García P., Valerio Minero M.

Palabras clave: trasplante cardíaco, aspergilosis, inmunosupresión.

PRESENTACIÓN

Dentro de las complicaciones infecciosas que caracterizan a los pacientes portadores de trasplante cardíaco, las infecciones fúngicas invasivas constituyen una causa importante de morbimortalidad. Presentamos el caso de un varón trasplantado cardíaco por miocardiopatía secundaria a enfermedad de Chagas, con desarrollo de neumonía nosocomial bilateral, en el primer mes postrasplante.

CASO CLÍNICO

Varón de 60 años de edad natural de Bolivia, con obesidad y dislipemia, con antecedente de miocardiopatía dilatada secundaria a enfermedad de Chagas, portador de desfibrilador automático implantable con terapia de resincronización cardíaca (DAI-TRC) en prevención secundaria tras debut de su cardiopatía en forma de parada cardíaca extrahospitalaria por fibrilación ventricular en 2017. En 2021, presentó una descarga apropiada del DAI en contexto de una taquicardia ventricular monomórfica sostenida (TVMS) para la que se realizó ablación epicárdica. Posteriormente, presentó un nuevo episodio de TVMS en julio de 2022, pese a tratamiento antiarrítmico con amiodarona y betabloqueantes a dosis altas, con disfunción ventricular izquierda severa, por lo que se decidió realizar estudio pretrasplante. En dicho estudio, se objetivó que el paciente tenía una tuberculosis latente por lo que se inició tratamiento con isoniacida. Además, la serología y la PCR para *Trypanosoma cruzi* en sangre fueron positivas, por lo que recibió tratamiento durante tres meses con benznidazol. La IgG de CMV y *Toxoplasma gondii* fueron positivas con IgM negativa. Una vez finalizado el tratamiento con benznidazol y dos PCR negativas en sangre para *T. cruzi*, el paciente se incluyó en lista de espera electiva para trasplante cardíaco (TC), en marzo de 2023.

El paciente ingresó, en mayo de 2023, para la realización del trasplante cardíaco que se llevó a cabo mediante la técnica de sutura biatrial. Recibió profilaxis antibiótica con cefazolina, inducción de la inmunosupresión con una única dosis de 20 mg de basiliximab y posterior inmunosupresión basada en corticoides, tacrolimus y micofenolato de mofetilo. Tras el trasplante, se reinició el tratamiento frente a la tuberculosis latente con isoniazida y profilaxis con ganciclovir, anidulafungina y trimetoprim/sulfametoxazol. Presentó un posoperatorio tórpido con múltiples complicaciones, a destacar: politransfusión perioperatoria, fallo primario del injerto con disfunción del ventrículo derecho con necesidad de soporte inotrópico, vasoactivo y tratamiento vasodilatador pulmonar con óxido nítrico, durante las primeras 48 horas, fracaso renal agudo sin necesidad de terapia de depuración extrarenal (TDE) con creatinina pico de 4,5 mg/dL, reintervención, una semana después del trasplante, por taponamiento cardíaco producido por sangrado activo a nivel de sutura de la arteria pulmonar y necesidad de reintubación por insuficiencia respiratoria secundaria a neumonía asociada a ventilación mecánica con cobertura empírica con meropenem y vancomicina, que tras aislamiento de *Haemophilus influenzae* en cultivo de lavado broncoalveolar (BAL), se desescaló a ceftriaxona. Presentó buena evolución posterior que permitió la extubación, por lo que, en situación estable, afebril, con soporte respiratorio con gafas nasales, tras recuperación del fracaso renal agudo y con normalización de la función del injerto, se le dio de alta a planta de hospitalización de Cardiología.

1. INFECCIÓN EN PACIENTE SOMETIDO A TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

Durante su estancia en planta, presentó un cuadro de dolor abdominal con alteración progresiva del perfil hepático, por lo que se realizó un TC abdomino-pélvico en el que se objetivó una pancreatitis aguda edematosa intersticial no complicada, de probable causa litiásica (colecistitis múltiple sin signos de colecistitis), que se manejó de manera conservadora. Por la elevación de enzimas hepáticas se decidió la suspensión temporal de la candina.

Sin embargo, a los 12 días del alta de la Unidad de Reanimación, comenzó con hipotensión progresiva y disnea, con incremento de las necesidades de oxígeno. Se realizó una radiografía de tórax que mostró infiltrados bilaterales de nueva aparición (**Figura 1**).

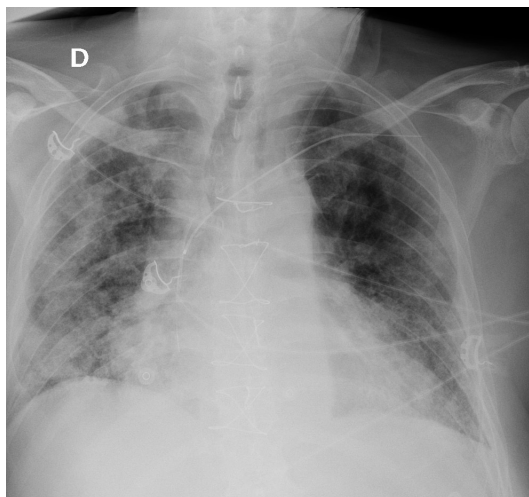


Figura 1. Radiografía de tórax. Infiltrados bilaterales sugerentes de bronconeumonía.

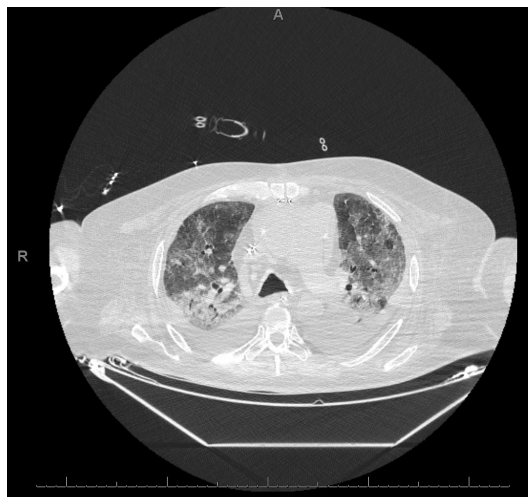


Figura 2. TC torácico sin contraste. Extensas opacidades en vidrio deslustrado de distribución predominantemente central, con consolidación en lóbulos inferiores y ligera distorsión de las paredes bronquiales como datos de fibrosis probablemente secundarias a distrés. Signos de insuficiencia cardíaca añadidos.

En la analítica de sangre, destacaba leucopenia, proteína C reactiva (PCR) elevada y procalcitonina negativa. Ante la sospecha de neumonía nosocomial bilateral, ingresó de nuevo en UCI, donde se dio tratamiento vasoactivo con noradrenalina y soporte respiratorio con cánulas nasales de alto flujo. Se extrajeron hemocultivos, urocultivo, y detección de antígenos de *Streptococcus pneumoniae* y *Legionella pneumophila* en orina, exudado nasofaríngeo para virus respiratorios y determinación de beta-D-glucano y galactomanano (GM) en sangre. Dichas pruebas fueron todas negativas, excepto el antígeno de Neumococo en orina. Se realizó una broncoscopia en la que se observaron abundantes secreciones mucopurulentas de predominio en el árbol bronquial izquierdo y en lóbulo superior derecho. Se enviaron muestra de BAL para cultivo de bacterias, micobacterias y hongos. Otras pruebas realizadas en BAL fueron PCR multiplex de neumonía (FilmArray®) que fue negativa y determinación de GM. Tras ello, se inició antibioterapia empírica con meropenem y linezolid. Llamaba la atención que el antígeno de *S. pneumoniae* en orina fuera positivo, pero no se detectó Neumococo con el FilmArray® en el BAL y tampoco creció en el cultivo de bacterias de éste (el paciente había recibido la vacuna anti-neumocócica recientemente, por lo que se sospechó un probable falso positivo del antígeno de orina).

Se realizó una ecografía doppler para implantar un catéter venoso central (CVC) y, durante la misma, se objetivó un trombo en vena yugular derecha. Como el paciente continuaba febril, y ante la sospecha de infección endovascular con puerta de entrada en dicho CVC, se repitieron hemocultivos, se envió la punta del catéter a cultivar y se cambió de linezolid a vancomicina.

El paciente evolucionó mal en las siguientes 24 horas, pese a las medidas previas, con empeoramiento respiratorio que obligó a una nueva intubación orotraqueal y ajuste de la terapia antimicrobiana. Se realizó un TC torácico sin contraste que mostraba opacidades bilaterales en vidrio deslustrado (**Figura 2**). Pese a que el cultivo de hongos era negativo hasta ese momento y el beta-D-glucano y galactomanano en suero también lo eran, se inició isavuconazol de forma empírica. Dado que el paciente estaba recibiendo profilaxis con isoniácida y las muestras de BAL para auramina y PCR de *M. tuberculosis* fueron negativas, decidimos no iniciar tratamiento para infección activa.

El paciente fue empeorando de forma progresiva en la siguiente semana, con inestabilidad hemodinámica y necesidad de tratamiento vasopresor combinado, insuficiencia respiratoria refractaria a maniobras de pronosupinación que obligó al inicio de terapia con membrana de oxigenación extra-corpórea (ECMO) veno-venosa y fracaso renal agudo con necesidad de inicio de hemofiltración. En ese momento, nos informaron desde el laboratorio de Microbiología de que el GM en el BAL era positivo y que estaba creciendo *Aspergillus versicolor* en dicha muestra. Por ello, ante la mala evolución del paciente, se decidió iniciar tratamiento combinado, con isavuconazol y anidulafungina.

Pese a las medidas instauradas, el paciente continuó empeorando, con progresión de la aspergilosis pulmonar invasiva y fracaso multiorgánico refractario. Finalmente, se decidió limitación del esfuerzo terapéutico y el paciente falleció.

ASPERGILOSIS INVASIVA

Las infecciones se encuentran dentro de las principales causas de mortalidad en el primer año postrasplante cardíaco, junto con el fallo primario del injerto y el rechazo agudo.¹ La población portadora de trasplante de órgano sólido (TOS) es especialmente vulnerable a las complicaciones infecciosas dada la situación de inmunosupresión y la exposición epidemiológica a los microorganismos.

El tipo de infecciones que presentan estos pacientes varía en función del tiempo transcurrido desde el momento del trasplante, de manera que, en el primer mes postrasplante, predominan las infecciones nosocomiales y aquellas relacionadas con la cirugía y, posteriormente, las infecciones de carácter oportunista y la reactivación de infecciones latentes.²

Las infecciones fúngicas invasoras (IFI) presentan una incidencia aproximada del 3,4 al 8,6% en el primer año después del trasplante,³ causando hasta un 20% de la mortalidad en el primer año postrasplante cardíaco según la serie consultada.⁴ Este tipo de infecciones son producidas de forma más frecuente por hongos del género *Candida* (49% de las infecciones fúngicas), seguidas por *Aspergillus* (23% de las infecciones fúngicas). La infección por *Aspergillus* cursa generalmente como neumonía y conlleva una mortalidad elevada que oscila entre el 53 y el 78%.⁴

La aspergilosis invasiva sigue siendo una complicación con una mortalidad alta (38%-66%) al año de seguimiento en los receptores de TOS.^{5,6}

Existen múltiples factores de riesgo asociados con el desarrollo de IFI en la población portadora de trasplante cardíaco. Dentro de estos encontramos el empleo de TDE en el postoperatorio del trasplante, el empleo pre y postrasplante de ECMO, el cierre diferido esternal o las reintervenciones quirúrgicas en la región torácica, el rechazo agudo, la infección por CMV en el postrasplante, la colonización por *Aspergillus*, episodios de aspergilosis invasiva en el programa de trasplante en los 2 meses previos y la presencia de colonias de *Aspergillus* en aire ambiente en la UCI.^{7,8}

En el postrasplante, la ISHLT recomienda el empleo de profilaxis en función del tiempo desde el momento de trasplante y la epidemiología local. Respecto al agente antifúngico de elección, existen estudios con resultados positivos en términos de reducción de incidencia de IFI con candinas, voriconazol e itraconazol.⁷

1. INFECCIÓN EN PACIENTE SOMETIDO A TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

En nuestro centro, en presencia de alguno de los factores de riesgo previamente indicados, se emplea anidulafungina como profilaxis dirigida (dosis inicial 200 mg, con dosis de mantenimiento de 100 mg) durante el tiempo que esté presente y hasta 15 días después de la retirada del factor de riesgo.⁹

DISCUSIÓN

En lo que respecta a este caso, la IFI surgió varias semanas después del fin de la profilaxis antifúngica dirigida, cuando el paciente ya estaba en planta de hospitalización y había superado el postoperatorio inmediato. El diagnóstico de las infecciones fúngicas invasivas (IFI) representa un reto clínico en el manejo de los pacientes trasplantados cardíacos ya que su forma de presentación radiológica no suele ser la misma que en los receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos, lo cual puede, en ocasiones, retrasar el diagnóstico.¹⁰

Ante la sospecha diagnóstica, es importante intentar obtener una muestra mediante broncoscopia, que nos servirá para realizar una tinción rápida de calcofluor, en la que se pueden observar estructuras fúngicas y obtener un cultivo y antifungigrama. El papel de los biomarcadores fúngicos, en el diagnóstico de aspergilosis invasiva en el receptor de TOS, está cada vez más claro. La Sociedad Internacional de Trasplante Cardíaco y Pulmonar (ISHLT) no recomienda el empleo de galactomanano sérico para el diagnóstico de IFI dada la baja sensibilidad que presenta en pacientes portadores de TOS. Sin embargo, la determinación del galactomanano en BAL tiene una mayor sensibilidad (82-86%) y especificidad (89-92%) en esta población. Respecto al empleo de la PCR para *Aspergillus*, se trata de una prueba que se encuentra disponible sólo en algunos centros pero que tiene su valor en el arsenal diagnóstico de las IFIs.¹¹

Respecto al **tratamiento de la aspergilosis pulmonar invasiva**, actualmente se recomienda el empleo de azoles en primera línea, como el voriconazol o isavuconazol.¹¹ El isavuconazol cada vez se usa con más frecuencia en este tipo de población, debido a su bajo perfil de interacciones con los inmunosupresores y el hecho de que no requiere monitorización de niveles, como en el caso del voriconazol.¹² En segunda línea de tratamiento, está la anfotericina B liposomal, que es también un fármaco a considerar en caso de micosis de brecha y sospecha de resistencia a azoles. El tratamiento combinado se utiliza, según recomendación de experto, en casos de pobre respuesta al tratamiento y en algunos casos de sospecha de resistencia a azoles, en espera del antifungigrama definitivo. Según un estudio español reciente, las combinaciones más estudiadas son: anfotericina B nebulizada y voriconazol, voriconazol y cándidas, voriconazol y anfotericina B liposomal.^{11,13,14}

Respecto al aislamiento de *Aspergillus versicolor* en nuestro paciente, se trata de un hongo asociado con ambientes húmedos que se asocia más frecuentemente con infecciones de piel y partes blandas, osteomielitis y enfermedad ocular, siendo poco frecuentes los casos descritos de enfermedad pulmonar invasiva.^{15,16} Sin embargo, el aislamiento de *Aspergillus* en muestras respiratorias obtenidas en BAL, junto con los hallazgos radiológicos, el contexto epidemiológico del postrasplante precoz y la evolución clínica nos llevó al diagnóstico de IFI pulmonar.

CONCLUSIONES

- La población portadora de TOS es especialmente vulnerable a las complicaciones infecciosas dada la situación de inmunosupresión y la exposición epidemiológica a los microorganismos.
- En el primer mes postrasplante, predominan las infecciones nosocomiales y aquellas relacionadas con la cirugía y, posteriormente, las infecciones de carácter oportunista y la reactivación de infecciones latentes.
- La aspergilosis invasiva sigue siendo una complicación con una mortalidad alta al año de seguimiento en los receptores de TOS.
- El diagnóstico de las infecciones fúngicas invasivas (IFI) representa un reto clínico en el manejo de los pacientes trasplantados cardíacos.
- El isavuconazol cada vez se usa con más frecuencia en este tipo de población, debido a su bajo perfil de interacciones con los inmunosupresores y el hecho de que no requiere monitorización de niveles.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hsich E et al. The International thoracic organ transplant registry of the international society for heart and lung transplantation: Thirty-ninth adult heart transplantation report-2022; focus on transplant for restrictive heart disease. *J Heart Lung Transplant*. 2022 Oct;41(10):1366-1375.
2. Green M. Introduction: Infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013 Mar;13 Suppl 4:3-8.
3. Perch M et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-ninth adult lung transplantation report-2022; focus on lung transplant recipients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Heart Lung Transplant*. 2022 Oct;41(10):1335-1347.
4. Iñares-Umanzor E et al. Invasive pulmonary aspergillosis in heart transplant recipients: Is mortality decreasing? *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. 2019 Jul;38(7):497-501.
5. Gioia F, et al. Invasive aspergillosis in solid organ transplantation: Diagnostic challenges and differences in outcome in a Spanish national cohort (Diaspersot study). *Mycoses*. 2021 Nov;64(11):1334-1345.
6. Neofytos D, et al. Invasive aspergillosis in solid organ transplant patients: diagnosis, prophylaxis, treatment, and assessment of response. *BMC Infect Dis*. 2021 Mar 24;21(1):296.
7. Usain S et al. The 2015 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the management of fungal infections in mechanical circulatory support and cardiothoracic organ transplant recipients: Executive summary. *J Heart Lung Transplant*. 2016 Mar;35(3):261-282.
8. Husain S, Camargo JF. Invasive Aspergillosis in solid-organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019 Sep;33(9):e13544.
9. Muñoz P, et al. Invasive aspergillosis among heart transplant recipients: a 24-year perspective. *J Heart Lung Transplant*. 2014 Mar;33(3):278-88.
10. Muñoz P et al. Invasive pulmonary aspergillosis in heart transplant recipients: two radiologic patterns with a different prognosis. *J Heart Lung Transplant*. 2014 Oct;33(10):1034-40.
11. Singh N et al. Combination of voriconazole and caspofungin as primary therapy for invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients: a prospective, multicenter, observational study. *Transplantation* 2006;81:320-6.
12. Fernández-Ruiz M, et al. Isavuconazole for the Treatment of Invasive Mold Disease in Solid Organ Transplant Recipients: A Multicenter Study on Efficacy and Safety in Real-life Clinical Practice. *Transplantation*. 2023 Mar 1;107(3):762-773.
13. Marr KA et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015 Jan 20;162(2):81-9.
14. Gioia F, et al. Invasive aspergillosis in solid organ transplantation: Diagnostic challenges and differences in outcome in a Spanish national cohort (Diaspersot study). *Mycoses*. 2021 Nov;64(11):1334-1345.
15. Charles MP, Noyal MJ, Easow JM, M R. Invasive pulmonary aspergillosis caused by *Aspergillus versicolor* in a patient on mechanical ventilation. *Australas Med J*. 2011;4(11):632-4.
16. Cahill BC et al. *Aspergillus* airway colonization and invasive disease after lung transplantation. *Chest* 1997;112:1160-4

UNA INFECCIÓN CON “BUEN AGARRE” EN PACIENTE TRASPLANTADO CARDÍACO

Fernández Plaza J., Paniagua García M., Pérez López C., Rodríguez Urbistondo C., Álvarez Marín R.

Palabras clave: inmunosupresión, infección oportunista, trasplante.

PRESENTACIÓN

El adecuado manejo de las complicaciones infecciosas es esencial entre los receptores de trasplante de órgano sólido. La infección fúngica invasora es una complicación importante tras el trasplante, asociada a elevada mortalidad y morbilidad. El riesgo de infección fúngica invasora varía en función de factores como la exposición epidemiológica, el tipo de trasplante y la inmunosupresión del receptor.¹ En general, se trata de infecciones que aparecen de forma precoz tras el trasplante, con una mediana de tiempo de 184 días desde el implante.²

Hay que tener en cuenta que las infecciones fúngicas en los receptores de trasplante de órgano sólido pueden no ser reconocidas y, por lo tanto, infraestimadas.² Presentamos un caso que lo ilustra.

CASO CLÍNICO

Mujer de 47 años con los siguientes antecedentes:

- Sin alergias a medicamentos.
- Colonización por *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE.
- Trasplante cardíaco electivo, en diciembre de 2021, por miocardiopatía dilatada familiar (mutación gen titina) con rechazo humoral grave, en septiembre de 2022, para el que recibió bolos de metilprednisolona, timoglobulina, rituximab y plasmaféresis, con buena respuesta, recuperando la función ventricular. Tratamiento de mantenimiento con tacrolimus, prednisona y micofenolato.
- Citomegalovirus (CMV): riesgo inmunológico bajo³ (receptor y donante con IgG negativa).

Ingresó, en noviembre de 2022, por insuficiencia cardíaca descompensada sin otra clínica referida, con empeoramiento en las primeras 24 horas, por lo que precisó ingreso en UCI durante 5 días; se realizó biopsia cardíaca con datos de rechazo crónico leve, por lo que se inició rituximab (500 mg, 2 dosis), plasmaféresis y metilprednisolona (1 g/24h durante 3 días) y se aumentó la dosis de micofenolato.

Evolucionó favorablemente, con paso a planta de hospitalización. Sin embargo, en el día 20 de ingreso, la paciente comenzó con dolor centrotorácico y biescapular que aumentaba con la respiración y el movimiento, acompañado de vómitos y fiebre de hasta 38°C sin tiritona. Negaba otros síntomas (diarrea, dolor abdominal, lesiones cutáneas, disuria, u otro).

En la **exploración**, la paciente se encontraba postrada por el dolor, taquipneica, sin disnea percibida y con saturación de O₂ (SpO₂%) del 100%, con gafas nasales a 2L, taquicardia de 110 lpm y febrícula de 37,5°C. La auscultación fue normal, el abdomen levemente distendido sin dolor y no se observaron lesiones en piel ni en mucosas.

Se solicitó: radiografía (Rx) de tórax donde destacaba una condensación en lóbulo inferior izquierdo (**Figura 1**), analítica completa con proteína C reactiva (PCR) de hasta 390 mg/L y hemocultivos que fueron negativos.

Ante la sospecha de neumonía en una paciente inmunodeprimida, se realizó **broncoscopia con lavado broncoalveolar (BAL)**, antigenurias, carga viral de CMV, galactomanano (GM) en suero y se inició tratamiento de amplio espectro con meropenem 1 g/8 horas endovenoso (ev), levofloxacin 500 mg/24h ev y anfotericina B liposomal (amB) 250 mg/24h ev; las antigenurias para *Legionella* y *Neumococo* y la DNAemia de CMV fueron negativas; el galactomanano fue positivo en suero (índice 5,1) y en BAL (no determinable por altos niveles), con panel de bacterias y virus por FilmArray® negativo y con cultivos negativos.

Asimismo, se solicitó una **TC de tórax de alta resolución (TCAR)**, donde se confirmaron consolidaciones compactas con vidrio deslustrado alrededor en lóbulo superior izquierdo y otras más nodulares en lóbulos inferior derecho e izquierdo (**Figura 2**). Con el diagnóstico de aspergilosis probable, se inició tratamiento con isavuconazol vía oral a la dosis habitual y se suspendió la antibioterapia, tras 5 días de tratamiento empírico.

Sin embargo, la paciente empeoró en las siguientes 48 h con insuficiencia respiratoria, cefalea, fotofobia y desorientación, por lo que se decidió el paso del tratamiento a vía ev (isavuconazol 200 mg) e inicio de caspofungina (70 mg dosis única, seguida de 50 mg/24h) y meropenem; además, se solicitaron niveles plasmáticos de isavuconazol y se realizó punción lumbar con bioquímica normal y cultivos negativos.



Figura 1. Radiografía de tórax de la paciente.

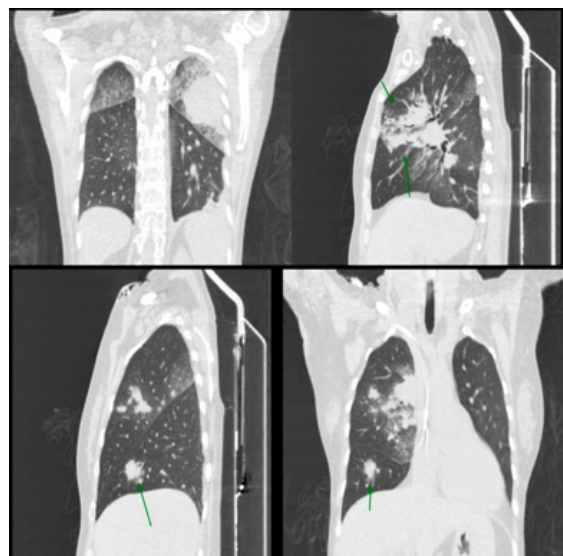


Figura 2. TCAR de tórax de la paciente donde se observan varias consolidaciones nodulares.

1. INFECCIÓN EN PACIENTE SOMETIDO A TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

Se obtuvieron niveles de isavuconazol infraterapéuticos (1,8 ng/mL) y además se detectó una posible interacción entre ibravadina e isavuconazol; por ello, se optó por suspender ibravadina, se mantuvo la pauta combinada con caspofungina y se aumentó el isavuconazol a 250 mg cada 24 horas. Sin embargo, pese a aumentar dosis, persistieron niveles de isavuconazol infraterapéuticos (1,68 ng/ml). Ante buena tolerancia y ausencia de reacciones adversas al fármaco, se optó por dosis de 300 mg intravenoso (iv) cada 24 horas de isavuconazol. Tras 5 dosis, la paciente presentó niveles en rango (2,2 ng/mL), permitiendo simplificación a monoterapia con isavuconazol y paso a vía oral.

Clínicamente, la paciente evolucionó lenta pero favorablemente con tratamiento antifúngico combinado, inicialmente y posteriormente, tras alcanzar niveles terapéuticos de isavuconazol, se simplificó a monoterapia, pudiendo continuar el tratamiento ambulatorio. Los infiltrados pulmonares se resolvieron completamente (**Figura 3**) tras completar 6 meses de tratamiento antifúngico y, actualmente, la paciente se encuentra asintomática.

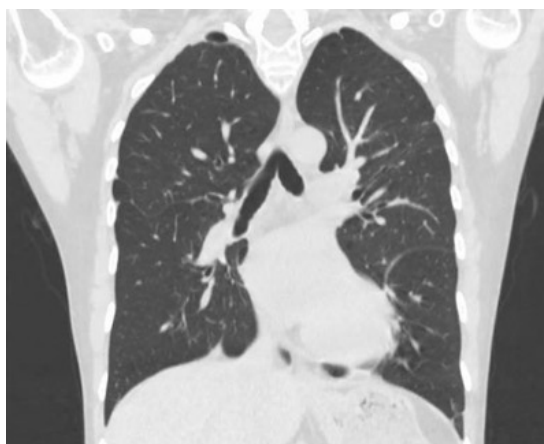


Figura 3. TCAR de control tras finalizar tratamiento antifúngico. Obsérvese la resolución completa de los procesos consolidativos.

ASPERGILOSIS PULMONAR INVASIVA (AI)

El género *Aspergillus* es ubicuo: se localiza en la tierra, agua, alimentos, aire y, especialmente, en la vegetación en descomposición.⁴ La inhalación de esporas (conidias) por el ser humano es frecuente sin que ello suponga riesgo de infección⁵ o colonización para la mayoría de la población gracias a mecanismos que lo evitan: el aclaramiento mucociliar, el epitelio respiratorio y los macrófagos alveolares; sin embargo, aquellas personas que padecen alteración en la actividad de los macrófagos, neutropenia o se encuentran bajo tratamiento con moléculas que actúen sobre la vía de la calcineurina o de la tirosina quinasa de Bruton son más susceptibles de sufrir una infección por *Aspergillus* spp.⁶

Las esporas de *Aspergillus* tienen un tamaño 2 a 5 μm , lo que les permite alcanzar el árbol bronquial y senos paranasales, pudiendo colonizar dichas regiones si la situación inmunológica del huésped se lo permite.⁶ Una vez allí, y según la inmunidad del huésped, pueden causar colonización asintomática, un cuadro alérgico (aspergilosis broncopulmonar alérgica), una infección superficial o una enfermedad invasiva⁴ como el caso expuesto.

La aspergilosis pulmonar invasiva (AI) en humanos, es causada principalmente por el complejo *Aspergillus fumigatus*, seguido de *A. flavus*, *A. niger* y *A. terreus*. En el trasplante cardíaco, *Aspergillus* spp. ha sido identificado como la causa más común de infección fúngica invasiva, causando frecuentemente neumonía con una tasa de mortalidad del 53-78%.

Los **factores de riesgo para AI** identificados en receptores de trasplante cardíaco son:^{7,8}

- ⊗ Colonización respiratoria previa al trasplante por *A. fumigatus*.
- ⊗ Rechazo.
- ⊗ Reintervención.
- ⊗ Infección por CMV.
- ⊗ Hemodiálisis postrasplante.
- ⊗ Estancia en UCI.
- ⊗ Ventilación mecánica invasiva.
- ⊗ Circulación extracorpórea.

DISCUSIÓN

Ante un paciente trasplantado cardíaco que presente infiltrados pulmonares, se debe plantear un diagnóstico diferencial que incluya siempre la insuficiencia cardíaca descompensada o una infección respiratoria; entre los factores desencadenantes de fallo de bomba, no debemos olvidar como etiología el rechazo agudo o crónico y la importancia de su detección y tratamiento ya que éste es fundamental para preservar la viabilidad del injerto. En relación con la infección respiratoria, ésta puede ser comunitaria o nosocomial definida, ésta última, como aquella que se desarrolla tras haber transcurrido más de 48 horas de ingreso hospitalario.

En el caso expuesto, con la sospecha de neumonía nosocomial, se inicia tratamiento empírico de amplio espectro frente a bacilos gramnegativos, incluido *Pseudomonas aeruginosa*⁹ y microorganismos oportunistas.

Todo paciente trasplantado es susceptible de diferentes infecciones según el momento postrasplante. En el primer mes, son frecuentes las infecciones nosocomiales/relacionadas con la cirugía; entre el primer y el sexto mes, son más frecuente microorganismos oportunistas y, a partir del sexto mes, siempre que el tratamiento inmunosupresor se mantenga estable, el riesgo es menor y predominan infecciones semejantes a los pacientes inmunocompetentes.¹⁰ No obstante, pueden aparecer infecciones oportunistas en cualquier momento del postrasplante, especialmente si se intensifica la inmunosupresión y si confluyen otros factores de riesgo, como se detallará más adelante.

Nuestra paciente presenta, al menos, dos factores de riesgo para AI, el rechazo (un episodio previo y otro durante el ingreso) y la estancia en UCI; además, se ha identificado en nuestro centro otro caso de AI en otra paciente trasplantada con estancia en UCI en fechas similares, lo que plantea la posibilidad de un componente ambiental.

Actualmente, para el diagnóstico de la AI disponemos, tanto de métodos directos como el cultivo o la visualización de invasión tisular por hifas en biopsia, como de métodos indirectos como la radiología, biomarcadores: GM y beta-d-glucano y estudios moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).^{7,8} Únicamente la visualización directa de invasión por hifas o el cultivo positivo (sensibilidad 20-70%) de muestras normalmente estériles pueden darnos un diagnóstico de certeza; sin embargo, la realización de biopsias puede superar en ocasiones el riesgo-beneficio, especialmente en población inmunodeprimida.⁴ Por ello, se suele preferir el uso de las técnicas indirectas. El uso de biomarcadores y radiología para el diagnóstico de la AI se extrapoló de los datos en pacientes neutropénicos y parecen ser útiles en receptor de TOS.

En cuanto al uso de biomarcadores, el GM sérico tiene escasa sensibilidad en el receptor de TOS (30-58%), pero aumenta considerablemente (67-100%) cuando se realiza en muestras respiratorias.⁸ Otra técnica que permiten optimizar el diagnóstico es el *lateral Flow device* en el BAL, que combinado con una PCR cuantitativa ha mostrado ser superior incluso a la determinación de galactomanano mediante inmunoensayo; aunque puede arrojar falsos negativos en presencia de tratamiento antifúngico.^{7,8} Concretamente en el trasplantado cardíaco, la Sociedad Americana de Trasplante recomienda no realizar GM sérico y opta por GM en BAL como método de elección, eligiendo un índice ≥ 1 como punto de corte.¹¹

1. INFECCIÓN EN PACIENTE SOMETIDO A TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

En relación con la radiología, la AI clásicamente se relaciona con un patrón nodular y el típico signo del halo en el paciente neutropénico. No obstante, en el receptor de TOS y en general en pacientes no neutropénicos,¹² el patrón radiológico puede ser diferente y es frecuente no encontrar signos radiológicos clásicos, lo que hace necesario presentar un elevado nivel de sospecha clínica.⁸

Así, en función de la patología basal, criterios clínicos-radiológicos y criterios microbiológicos se establece el diagnóstico como certeza (confirmación histológica o cultivo de tejido estéril), probable (un factor de cada grupo) o posible (al menos un factor de dos de los grupos).¹³ La paciente descrita presenta como criterios la inmunosupresión secundaria a tratamiento inmunosupresor, lesiones pulmonares radiológicas y GM positivo tanto en BAL como sérico, por lo que se clasificaría como una AI pulmonar probable.

En el tratamiento de la AI, se incluyen tres grupos de antifúngicos: azoles, polienos y equinocandinas. Es esencial tener en cuenta el perfil de toxicidad de cada uno de los fármacos, así como sus potenciales interacciones con otros tratamientos concomitantes. Esto es de suma importancia en el paciente trasplantado, pues algunos de los inmunosupresores utilizados (especialmente inhibidores de calcineurina y anti m-Tor) interactúan con los antifúngicos, ya que éstos (especialmente voriconazol y posaconazol) inhiben el CYP3A4 involucrado en el metabolismo de los inhibidores de calcineurina y anti m-Tor. Dichas interacciones pueden modificar los niveles plasmáticos, favoreciendo la toxicidad del fármaco. Así, la hepatotoxicidad de los azoles puede limitar el tratamiento en receptores de hígado, y la nefrotoxicidad de los polienos en receptores de riñón.⁸

Las últimas recomendaciones^{11,14} sitúan a voriconazol e isavuconazol como fármacos de primera línea en el tratamiento de la AI, quedando anfotericina y equinocandinas como alternativas o en caso de tratamiento de rescate. Se han determinado los siguientes niveles plasmáticos valle como terapéuticos:¹¹

- Voriconazol: >1 mg/L (>2 mg/L en infección del SNC) y <5,5 mg/L para evitar toxicidad.
- Posaconazol: >1 mg/L.
- En el caso del isavuconazol, no se ha estudiado relación entre la exposición al fármaco y la eficacia, por lo que no se recomienda su monitorización de rutina ya que el tiempo hasta alcanzar el estado estacionario es de cuatro semanas.

En el caso expuesto, ante la gravedad, se inicia terapia empírica con anfotericina B y, tras mejoría clínica inicial, se realiza el cambio a un azol, optando en nuestro caso por isavuconazol para minimizar interacciones con el tratamiento inmunosupresor.

Respecto al **tratamiento combinado**, no está recomendado su uso rutinario salvo:^{11,14}

- Cepas resistentes a azoles.
- Niveles de voriconazol subterapéuticos, hasta alcanzar niveles adecuados.
- No respuesta a monoterapia.

En nuestro caso, se opta por tratamiento combinado, tras empeoramiento clínico con monoterapia y se corroboran los niveles de isavuconazol. Si bien con isavuconazol no está recomendado de rutina realizar monitorización plasmática, éste puede interactuar con tacrólimus y con otros fármacos como la ivabradina, pudiendo ocasionar niveles subóptimos, como ocurrió en nuestro caso. Además, algunos estudios demuestran que el sexo femenino en receptoras de TOS condiciona una mayor actividad del CYP3A, lo que podría justificar la monitorización en casos de CMI límites.¹⁵

Generalmente, la monitorización se recomienda en caso de problemas malabsortivos, toxicidad, interacciones farmacológicas, pacientes inestables o con fracaso multiorgánico.¹¹

La duración de tratamiento de la AI depende de la respuesta inmune del paciente, de la enfermedad de base y de la susceptibilidad de la cepa al tratamiento. Generalmente, suele realizarse, al menos, 12 semanas, aunque es habitual guiar la duración por la respuesta clínica y radiológica, manteniendo el tratamiento hasta su resolución completa.¹⁶

En cuanto a la **prevención** de la AI, se pueden realizar medidas sobre el huésped (profilaxis) y/o sobre el entorno. Entre las medidas no farmacológicas, se incluye el lavado de manos de profesionales, el control de la humedad ambiente, la monitorización de las esporas en el aire y el uso de filtros de aire. Concretamente, el uso de filtros HEPA en las habitaciones de pacientes receptores de trasplante de médula ósea ha demostrado reducir el número de unidades formadoras de colonias (UFC) hasta 0,009 UFC/m³, disminuyendo considerablemente el riesgo de aspergilosis nosocomial.¹⁷ Por otro lado, los hospitales se encuentran en continua renovación para adaptarse a las necesidades de la población y es fundamental prevenir los brotes de AI asociados a la construcción, por ello, es esencial formar equipos multidisciplinares entre sanitarios y personal de construcción.

Respecto a la profilaxis antifúngica, ésta ha demostrado reducir la incidencia de AI en receptores de pulmón.⁸ Sin embargo, esta medida modifica el microbioma humano, puede ocasionar toxicidad e interacciones y puede favorecer infecciones fúngicas de brecha por hongos resistentes a azoles, además de dificultar el diagnóstico cuando esta se produce a pesar del tratamiento preventivo.

Hasta el momento, no existe consenso acerca del uso de profilaxis en el trasplante cardíaco por lo que, en ausencia de recomendaciones internacionales, cada centro establece sus propias estrategias. Por ejemplo, algunos autores recomiendan profilaxis con itraconazol o voriconazol dos veces al día durante 50-150 días o uso de equinocandinas durante 120 días, cuando el receptor presenta uno o más factores de riesgo para infección por *Aspergillus* spp.^{1,8}

En nuestro centro, no se utiliza profilaxis antifúngica de forma rutinaria. El caso expuesto plantea la pregunta de si una paciente con dos factores de riesgo (intensificación de la inmunosupresión e ingreso en UCI) hubiera sido subsidiaria de recibir profilaxis frente a hongos filamentosos durante el ingreso. Hasta el momento, sólo se ha implementado en situaciones en las que se ha detectado exposición a una contaminación ambiental junto con otro factor de riesgo.

CONCLUSIONES

- ✳ La optimización de técnicas quirúrgicas y del tratamiento inmunosupresor con el empleo de anticalcineurínicos ha reducido la mortalidad por infecciones en receptores de trasplante de órgano sólido (TOS). Pese a ello, actualmente hasta el 20% de los fallecimientos se deben a infecciones.¹⁰
- ✳ La aspergilosis invasiva continúa siendo una infección grave en el receptor de TOS comprometiendo su pronóstico vital.
- ✳ Es esencial un alto nivel de sospecha que permita establecer un diagnóstico precoz para un tratamiento temprano y mejorar el pronóstico.
- ✳ El control de factores ambientales y la sospecha y diagnóstico precoces son las estrategias más utilizadas para evitar la morbilidad asociada a la AI en receptores de TOS, pero en algunos pacientes la profilaxis antifúngica podría ser una estrategia más eficiente.
- ✳ Es un reto seleccionar bien a estos pacientes para equilibrar el riesgo de infección con aquellos asociados a los fármacos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kriegl L, Boyer J, Egger M, Hoenigl M. Antifungal stewardship in solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis* 2022;24(5):e13855.
2. Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, et al. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clin Infect Dis* 2010;50(8):1101–11.
3. Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients-Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 2019;33(9):e13512.
4. Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. Octava edición.
5. García-Vidal C, Salavert Lletí M. Inmunopatología de las micosis invasivas por hongos filamentosos. *Revista Iberoamericana de Micología* 2014;31(4):219–28.
6. Thompson GR, Young J-AH. Aspergillus Infections. *N Engl J Med* 2021;385(16):1496–509.
7. Flores-Umanzor E, Ivey-Miranda JB, Pujol-Lopez M, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in heart transplant recipients: Is mortality decreasing? *Revista Portuguesa de Cardiologia* 2021;40(1):57–61.
8. Neofytos D, Garcia-Vidal C, Lamoth F, Lichtenstern C, Perrella A, Vehreschild JJ. Invasive aspergillosis in solid organ transplant patients: diagnosis, prophylaxis, treatment, and assessment of response. *BMC Infect Dis* 2021;21(1):296.
9. Torres A, Barberán J, Ceccato A, et al. Neumonía intrahospitalaria. Normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Actualización 2020. *Archivos de Bronconeumología* 2020;56:11–9.
10. Ramos Martínez A, Pintos Pascual I, Muñoz Rubio E. Infecciones en el paciente inmunocomprometido (II). Paciente trasplantado. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* 2018;12(55):3245–52.
11. Husain S, Camargo JF. Invasive Aspergillosis in solid-organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical Transplantation* 2019;33(9):e13544.
12. Kosmidis C, Denning DW. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax* 2015;70(3):270–7.
13. Fortún J, Meije Y, Fresco G, Moreno S. Aspergilosis. Formas clínicas y tratamiento. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012;30(4):201–8.
14. Garcia-Vidal C, Alastruey-Izquierdo A, Aguilar-Guisado M, et al. Executive summary of clinical practice guideline for the management of invasive diseases caused by Aspergillus: 2018 Update by the GEMICOMED-SEIMC/REIPI. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2019;37(8):535–41.
15. Wu X, Venkataramanan R, Rivosecchi RM, et al. Population Pharmacokinetics of Intravenous Isavuconazole in Solid-Organ Transplant Recipients. *Antimicrob Agents Chemother* 2020;64(2):e01728-19.
16. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2016;63(4):e1–60.
17. Sherertz RJ, Belani A, Kramer BS, et al. Impact of air filtration on nosocomial aspergillus infections. *The American Journal of Medicine* 1987;83(4):709–18.

SÍNDROME CONFUSIONAL Y FIEBRE EN POSOPERATORIO DE TRASPLANTE RENAL

Ansón Cadena M., Pineda Abel de la Cruz I., Bilbao del Olmo I., Yuste Ara J.R., del Pozo León J.L.

Palabras clave: trasplante renal, síndrome confusional, fiebre.

PRESENTACIÓN

Presentamos el caso de un varón con trasplante renal con disfunción del injerto que ingresa para retrasplante. Un mes tras la intervención, durante el ingreso por infección de la herida quirúrgica, comienza con fiebre y síndrome confusional. Se realiza TC toracoabdominal y cerebral sin foco infeccioso, y electroencefalograma compatible con encefalopatía. Tras realización de punción lumbar, se detecta *Cryptococcus neoformans* en líquido cefalorraquídeo. La criptococosis es una infección oportunista con una alta mortalidad en los receptores de trasplante de órgano sólido, que precisa un diagnóstico y un tratamiento precoces. La resistencia a fluconazol en el género *Cryptococcus* es un problema emergente.

CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente varón de 73 años, procedente de República Dominicana, residente en Navarra desde 2014 hasta la actualidad, sin otra historia de viajes internacionales. Como antecedentes personales relevantes presenta hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica 5D por nefroangioesclerosis. Trasplantado renal en febrero de 2014, con pérdida de función del injerto y reentrada en programa de hemodiálisis a través de catéter tunelizado en subclavia derecha, en enero de 2023. Ingresa, el 5 de julio de 2023, para cirugía de retrasplante renal (serologías del donante: Citomegalovirus (CMV) IgG positivo; antiHBc: negativo; antiHBs negativo; antiVHC negativo; virus de inmunodeficiencia humano (VIH) negativo; virus linfotrópico de células T humanas (HTLV) negativo; Chagas negativo; Sífilis RPR: negativo. Serologías del receptor: antiHBc negativo; HBs negativo; antiHBs negativo; antiVHC negativo; VIH negativo; CMV IgG positivo; Epstein-Barr (VEB) IgG positivo; Toxoplasmosis IgG positivo). Inicia pauta inmunosupresora postrasplante con basiliximab, y posteriormente prednisona, tacrolimus y micofenolato. Como complicaciones precoces postrasplante presenta fiebre posoperatoria en contexto de infarto parcial del injerto renal y hematoma en lecho quirúrgico con inestabilidad hemodinámica que precisó laparotomía exploradora, por lo que se inició piperacilina-tazobactam que mantuvo 7 días, y episodio de rechazo agudo con retraso de función del injerto, por lo que se administraron tres dosis de 500 mg de metilprednisolona, iniciándose además profilaxis frente a *Pneumocystis jirovecii* con cotrimoxazol 400/80 mg trisemanal, por filtrados glomerulares estimados de 15-30 mL/min.

Ingresa, el 28/07/2023, por infección de herida quirúrgica con seroma profundo (13x9x8 mm) en pared abdominal objetivado por ecografía. En cultivo de exudado se aísla *Klebsiella pneumoniae* productora de beta-lactamasa de espectro extendido (BLEE) y *Pseudomonas aeruginosa* productora de carbapenemasa (metalobetalactamasa tipo VIM). Se realizó desbridamiento quirúrgico y se inició tratamiento antibiótico con aztreonam y ceftazidima-avibactam, así como desbridamiento quirúrgico el 01/08. Se mantuvo el tratamiento hasta el 21/08.

Desde el 17/08 inicia picos de fiebre intermitente de hasta 38.3°C, sin focalidad, con episodios de somnolencia-desorientación. A la exploración física presenta tendencia a la hipertensión, una auscultación cardiopulmonar sin hallazgos y un abdomen con una herida de laparotomía sin signos inflamatorios, pero con exudación serosanguinolenta a su través. Buen aspecto de accesos venosos, y exploración neurológica sin focalidad, con discreta bradipsiquia.

1. INFECCIÓN EN PACIENTE SOMETIDO A TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

En la **Tabla 1** se muestra la evolución de los parámetros analíticos. Se completan estudios con carga viral de CMV (detectable no cuantificable) y TC toracoabdominal y cerebral el 21/08 que muestra persistencia de foco de infarto de injerto, una colección simple sugestiva de linfocele y signos inflamatorios residuales de pared abdominal y en flanco derecho con colección organizada de 4.5x2.4 cm, probablemente infectada, sin datos de proceso inflamatorio/infeccioso pulmonar o cerebral, a pesar del progresivo deterioro neurológico. Se asocia anidulafungina por sospecha de candidiasis intraabdominal y se realiza drenaje ecoguiado de colección con toma de muestra para estudio microbiológico (cultivos negativos). El paciente es valorado por Neurología, realizándose electroencefalograma, que muestra trazados de ondas lentas compatibles con encefalopatía, y punción lumbar (PL) el 24/08/2023, con presión de apertura de 30 cmH₂O, y líquido cefalorraquídeo (LCR) con 3 células/mm³, hipoglucorraquia (34 mg/dL; sérica 104 mg/dL) e hiperproteíorraquia (241 mg/dL). En panel molecular de meningitis FilmArray® y con antígeno específico se detecta *Cryptococcus neoformans*, además de su observación directa con tinción de tinta china (**Figura 1**), y aislamiento en cultivo de LCR.

Por deterioro de función renal se inicia tratamiento antifúngico de inducción con dosis única de anfotericina B 10 mg/Kg, fluconazol 400 mg/día y flucitosina 1750 mg/día en 4 dosis, ajustados a función renal. En 48h se observa una excelente respuesta neurológica con resolución de cuadro confusional y PL de control con presión de apertura de 14 cmH₂O. Tras cuatro días de tratamiento se produce disminución del nivel de consciencia y nuevos picos febriles, con nuevo aumento de presión de LCR (31 cmH₂O). Se realiza antifungigrama (**Tabla 2**) con CMI elevada a fluconazol por lo que reinicia tratamiento de inducción con anfotericina B, 3 mg/Kg y flucitosina, sin fluconazol, con defervescencia en 24 horas. Precisa PL seriadas¹ para normalizar presión intracraneal.

A los 14 días de inicio del tratamiento con PL de control con cultivos negativos, se inicia tratamiento de consolidación con isavuconazol, desestimando el uso de voriconazol por riesgo de interacción farmacológica con inmunosupresores. Se realiza PL de control el 02/10, previa al alta, con presión de apertura de 18 cmH₂O y cultivos negativos. Se realizan niveles de isavuconazol en suero y en LCR (5 mg/L y 0 mg/L, respectivamente). Dada la respuesta satisfactoria y la situación de estabilidad clínica el paciente, es dado de alta tras 5 semanas de tratamiento.

	14/08	16/08	18/08	20/08	21/08
Temperatura (°C)	36.2	36.7	37.6	38.3	38.2
Prot. C Reactiva (mg/dL)	0.21	0.18	0.15	0.16	0.20
Leucocitos (células/mm ³)	13200	11600	12400	12700	11800
Neutrófilos (células/mm ³)	7300	6700	6700	6870	6390
Linfocitos (células/mm ³)	4600	3750	4440	4510	4110
AST (UI/L)					16
ALT (UI/L)					10
GGT (UI/L)					14

Tabla 1. Evolución clínico-analítica.

AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa; GGT: gammaglutaril transferasa.

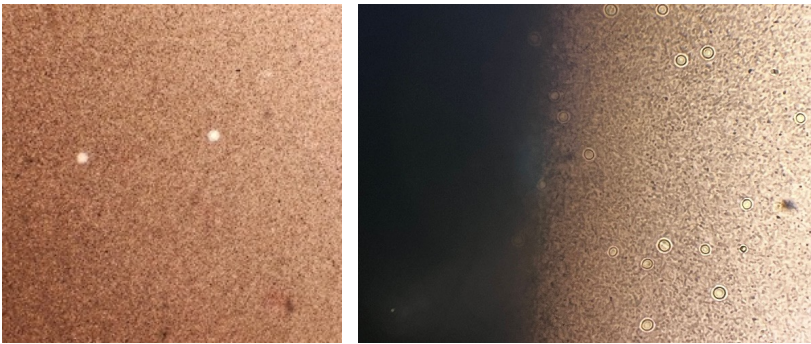


Figura 1. Observación directa con tinta china en fresco de líquido cefalorraquídeo (izquierda), y tras cultivo en medio de enriquecimiento en frasco de hemocultivo (derecha).

	<i>Cryptococcus neoformans</i> (mcg/mL)
Anfotericina- B	1
Fluconazol	16
Isavuconazol	0,12
Itraconazol	0,25
Voriconazol	0,125
Posaconazol	0,25
Flucitosina	8
Caspofungina	>16
Micafungina	>16
Anidulafungina	>16

Tabla 2. Antifungigrama de *Cryptococcus neoformans* aislado en cultivo de líquido cefalorraquídeo.

CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS

La infección oportunista por *Cryptococcus neoformans* en pacientes no VIH es típica de huéspedes inmunocomprometidos (inmunidad celular) –receptores de trasplante de órgano sólido, uso de corticoides y otros inmunosupresores, neoplasias– y, en las series, tiene una mortalidad mayor que en pacientes VIH, en gran parte por el retraso diagnóstico de la enfermedad, puesto que el índice de sospecha en estos pacientes es bajo.^{2,3}

DISCUSIÓN

En la criptocosis, la probabilidad de éxito del tratamiento puede verse reducida por la baja tolerancia a los antifúngicos de primera línea, en especial, a la anfotericina B en pacientes trasplantados renales. A pesar de las nuevas formulaciones lipídicas, la toxicidad es uno de los principales factores limitantes en estos pacientes. Por este motivo, en nuestro paciente optamos por utilizar una pauta basada en anfotericina B en dosis única,¹ actualmente indicada en áreas de bajos recursos según las nuevas recomendaciones.² No obstante, la respuesta clínica fue transitoria y con empeoramiento precoz de la clínica, observándose unas concentraciones mínimas inhibitorias de fluconazol y flucitosina elevadas. La resistencia a flucitosina en monoterapia es común, por lo que siempre debe utilizarse en combinación. Sin embargo, la emergente resistencia a fluconazol, probablemente relacionada con el uso de antifúngicos en el medio hospitalario y en el sector agrario,⁴ se está convirtiendo en un problema de salud pública,^{5,6} lo que puede conllevar un aumento del riesgo de fracaso de los esquemas basados en fluconazol en dichas áreas. Actualmente, no existen puntos de corte de eficacia clínica definidos por CLSI y EUCAST para los diferentes antifúngicos frente a microorganismos del género *Cryptococcus*, por lo que es difícil establecer pautas de manejo adecuado. No obstante,

1. INFECCIÓN EN PACIENTE SOMETIDO A TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

existen estudios que muestran que isavuconazol puede ser una alternativa de tratamiento para la criptococosis si existe una sospecha de fracaso clínico a fluconazol. Thompson y cols.⁷ exponen 5 casos de criptococosis meníngea tratadas con isavuconazol con una tasa de respuesta al menos parcial del 80%, mostrando *in vitro* una actividad intrínseca frente al género *Cryptococcus* spp. superior a otros azoles de amplio espectro, erigiéndose como una potencial terapia alternativa en esta infección,^{7,8} especialmente, si hay riesgo de interacciones farmacológicas, como en el caso descrito.

Es notable el hecho de que no se observe una clara correlación entre los niveles de isavuconazol en líquido cefalorraquídeo y la efectividad clínica. Existen estudios que han demostrado que el fármaco alcanza niveles aceptables en tejido cerebral y en meninges inflamadas aún en ausencia de detección del fármaco en LCR. Con la evidencia actual, consideramos interpretar con prudencia los parámetros farmacocinéticos de isavuconazol en sistema nervioso.⁹

CONCLUSIONES

- ⊗ La criptococosis meníngea en receptores de trasplante de órgano sólido tiene una alta mortalidad.
- ⊗ Es preciso tener un alto índice de sospecha para realizar un diagnóstico y tratamiento precoces.
- ⊗ La emergente resistencia a azoles puede comprometer la efectividad de las pautas clásicas de tratamiento antifúngico. Isavuconazol puede ser una alternativa prometedora para el tratamiento de dichas infecciones cuando se sospeche un fracaso clínico a fluconazol.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jarvis JN, Lawrence DS, Mehta DB, Kagimu E et al. Single-Dose Liposomal Amphotericin B Treatment for Cryptococcal Meningitis. *N Engl J Med*. 2022 Mar 24;386(12):1109-1120.
2. Chang CC, Harrison TS, Bicanic TA, Chayakulkeeree M et al. Global guideline for the diagnosis and management of cryptococcosis: an initiative of the ECMM and ISHAM in cooperation with the ASM. *Lancet Infect Dis*. 2024 Feb 9:S1473-3099(23)00731-4.
3. Tugume L, Ssebambulidde K, Kasibante J, Ellis J, Wake RM, Gakuru J, Lawrence DS, Abassi M, Rajasingham R, Mehta DB, Boulware DR. Cryptococcal meningitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2023 Nov 9;9(1):62.
4. Drakulovski P, Krasteva D, Bellet V, Randazzo S et al. Exposure of *Cryptococcus neoformans* to Seven Commonly Used Agricultural Azole Fungicides Induces Resistance to Fluconazole as Well as Cross-Resistance to Voriconazole, Posaconazole, Itraconazole and Isavuconazole. *Pathogens*. 2023 Apr 29;12(5):662.
5. Chesdachai S, Rajasingham R, Nicol MR, Mehta DB et al. Minimum Inhibitory Concentration Distribution of Fluconazole against *Cryptococcus* Species and the Fluconazole Exposure Prediction Model. *Open Forum Infect Dis*. 2019 Oct 1;6(10):ofz369.
6. Arechavala AI, Ochiuzzi ME, Borgnia MD, Santiso GM. Fluconazole and amphotericin B susceptibility testing of *Cryptococcus neoformans*: results of minimal inhibitory concentrations against 265 isolates from HIV-positive patients before and after two or more months of antifungal therapy. *Rev Iberoam Micol*. 2009 Sep 30;26(3):194-7.
7. Thompson GR 3rd, Rendon A, Ribeiro Dos Santos R, Queiroz-Telles F et al. Isavuconazole Treatment of Cryptococcosis and Dimorphic Mycoses. *Clin Infect Dis*. 2016 Aug 1;63(3):356-62.
8. Schwartz S, Cornely OA, Hamed K, Marty FM et al. Isavuconazole for the treatment of patients with invasive fungal diseases involving the central nervous system. *Med Mycol*. 2020 Jun 1;58(4):417-424.
9. Rouzaud C, Jullien V, Herbrecht A, Palmier B et al. Isavuconazole Diffusion in Infected Human Brain. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019 Sep 23;63(10):e02474-18.

FIEBRE EN TRASPLANTADA RENAL

Megino Moreno M.T., Enríquez Gómez A., Prieto Espinoza C.I., Valerio Minero M., Sanz García R.M.

Palabras clave: trasplante renal, fiebre, histoplasma.

PRESENTACIÓN

Presentamos el caso de una paciente trasplantada renal con fiebre persistente, sin clínica añadida acompañante y pruebas iniciales negativas. Supuso un reto el abordaje de la paciente por su condición de triple inmunodeprimida, y sin relatarnos los antecedentes epidemiológicos relevantes que podían habernos orientado inicialmente. Sin embargo, presentaba buen estado general, lo cual nos llevó a tener que descartar patología no infecciosa, demorando en parte el diagnóstico final.

CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 54 años con trasplante renal, 4 años antes, por poliquistosis renal, con nefrectomía de derecha previa, con buena evolución, en tratamiento con tacrolimus 2 mg al día, micofenolato 1500 mg al día y prednisona 10 mg al día. Además, cuenta con antecedentes de hipertensión y dislipemia en tratamiento, con excelente vida basal.

Inicia cuadro febril sin foco, unos 20 días antes, habiéndose realizado de manera ambulatoria analítica general en la que destacaba leucopenia leve, hemocultivos y urocultivo negativos, PCR SARS CoV2 negativa en dos ocasiones y serología de CMV negativa.

Acude a Urgencias ante la persistencia de fiebre y escalofríos, sin relatar ningún síntoma añadido ni antecedente epidemiológico de interés.

Se realizan pruebas iniciales con analítica general, nuevos hemocultivos y urocultivos, radiografía de tórax y ecografía abdominal, así como doppler de injerto renal, con resultados anodinos.

Se inicia tratamiento empírico con meropenem y es valorada por Nefrología, en conjunto.

Se amplía estudio con TC body que revela leve derrame pleural bilateral y pericárdico, así como hepatoesplenomegalia leve.

Se descarta endocarditis infecciosa con ecocardiograma y se realizan nuevos hemocultivos, negativos.

Las serologías de hepatitis, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), *Toxoplasma*, *Rickettsia* y *Leishmania*, son negativas, presentando inmunización para virus Epstein-Barr (VEB), Parvovirus y rubeola. Las serologías de neumonías atípicas son negativas, también el quantiferon y la PCR respiratoria múltiple.

Se obtienen resultados positivos IgM e IgG para CMV, por lo que se inicia tratamiento con ganciclovir, sin mejoría, por lo que se suspende tras obtener resultado de PCR en sangre negativo.

A su vez, la serología a *Brucella* es, en dos ocasiones, indeterminada, por lo que se decide cobertura antibiótica dirigida con rifampicina y doxiciclina, sin mejoría, con Rosa de Bengala negativo, por lo que se suspende.

El estudio de autoinmunidad completo es negativo. Persiste linfopenia en los controles leve-moderada.

La paciente mantiene buen estado general y función renal adecuada, sin embargo, persiste fiebre y postración progresiva. Los niveles de tacrolimus son infraterapéuticos, pero dada la persistencia del cuadro, se amplían estudios buscando herpesvirus tipo 6 y 8, y *Bartonella*, que son negativos.

Se solicita estudio de poliomavirus, Beta-D-glucano y galactomanano.

Se intenta tratamiento con levofloxacino tras reevaluar resultados con IgM positiva a *Legionella* en suero que se había despreciado sin franca mejoría.

1. INFECCIÓN EN PACIENTE SOMETIDO A TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

Se decide realización de PET TC en búsqueda de posible neoplasia oculta ante la negatividad de pruebas microbiológicas, con resultado de múltiples adenopatías infradiaphragmáticas con incremento de actividad celular, hepatoesplenomegalia con metabolismo difuso aumentado, derrame pleural y líquido libre perihepático y en cavidad pélvica.

La paciente presenta deterioro de función renal y respiratorio, decidiendo aumentar tacrolimus y suspender micofenolato y es derivada a Unidad de Trasplante Renal.

Se comunica resultado positivo, por nuestra parte, de Beta-D-glucano, iniciando anfotericina B, pero sufre empeoramiento paradójico inicial, con necesidad de ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos e intubación orotraqueal, mejorando posteriormente habiendo asociado corticoides.

Finalmente, el diagnóstico es de histoplasmosis diseminada con afectación pulmonar y medular.

Tras mejoría y estabilización, la paciente refiere antecedente de visita a la cueva del Guácharo en Venezuela y manipulación de tierra abonada con guano.

La paciente ha sido valorada, posteriormente, en consulta con buena evolución y estabilidad clínica.

HISTOPLASMOSIS

La histoplasmosis es una enfermedad sistémica causada por *Histoplasma capsulatum*, un hongo dimórfico perteneciente al filo *Ascomycota*. Su reservorio es el suelo, principalmente suelos ricos en nitrógeno, contaminados con guano¹ o excrementos de aves y murciélagos, siendo aves, humanos y otros mamíferos, su reservorio. Se puede encontrar en espacios cerrados como grutas, cuevas, minas, túneles y construcciones abandonadas, pero también en espacios abiertos como parques públicos contaminados.

Aunque la histoplasmosis tiene una distribución mundial, es más prevalente en ciertas regiones. Es una de las micosis más comunes en **Ámerica**, siendo endémica en América Central y del Sur, pero está más extendida en todo el continente en los últimos años.

El Beta-D-Glucano es un componente de la pared celular fúngica presente excepto en *Mucor* y *Criptococo*, que se libera al torrente sanguíneo durante la multiplicación del hongo en los tejidos. Como prueba diagnóstica, tiene una sensibilidad en general de un 65-70%, y una especificidad de 87-92%. Aunque el cultivo es el *gold standar* del diagnóstico, los test rápidos de antígeno de histoplasma en orina pueden ser de gran ayuda para un diagnóstico precoz.² Por otra parte, las serologías son útiles, pero en pacientes inmunodeprimidos pueden ser negativas y, actualmente, las técnicas de PCR han sustituido a los tradicionales cultivos.³

En cuanto a la infección que requiere hospitalización en pacientes con trasplante renal previo, en diversos estudios retrospectivos, se ha evidenciado que las causas más frecuentes son infecciones adquiridas en la comunidad por gérmenes habituales, en concreto, infecciones de orina, neumonía o gastroenteritis, siendo gérmenes aislados habituales *Echerichia coli*, *Enterococcus spp* o *Candida spp*. Como factores de riesgo asociados, destacan la enfermedad autoinmune, en concreto el lupus eritematoso sistémico, el cáncer, la diabetes, el trasplante renal previo y el rechazo previo a trasplante.⁴

DISCUSIÓN

La histoplasmosis es una enfermedad, en algunos casos, infradiagnosticada y que requiere un alto nivel de sospecha.²

En nuestro caso, la paciente había visitado una cueva en Venezuela, además de manipular tierra abonada con guano, que es un abono formado por excrementos de murciélagos y aves marinas.

Si bien es verdad que el antecedente no fue referido a pesar de rehistoriar a la paciente en varias ocasiones, hasta más tarde, se solicitó el estudio de Beta-D-Glucano ante la no mejoría clínica. Nuestra paciente había sido trasplantada 4 años antes, sin haber sufrido rechazo al injerto, pero con tratamiento inmunosupresor triple. Fueron descartadas infecciones habituales, sin poder diri-

gir el estudio completamente por la ausencia de clínica a parte de fiebre. No obstante, se ha descrito en algunas series la presencia únicamente de fiebre que no responde a antibioterapia como único síntoma en infecciones fúngicas en inmunodeprimidos tras trasplante renal.

La infección fúngica en trasplantados renales es frecuentemente **difícil de diagnosticar**, habiéndose demostrado una morbilidad aumentada en estos pacientes, sobre todo en casos de triple terapia inmunosupresora, como el de nuestra paciente, o antibioterapia previa de amplio espectro durante más de 15 días de duración.⁵

Entre las **infecciones fúngicas** referidas, las más frecuentes son candidiasis, aspergilosis, criptococosis y zigomicosis. Son frecuentes la coinfección por Citomegalovirus y hepatitis vírica.⁶

En cuanto al síndrome clínico, *Histoplasma capsulatum*, puede cursar de forma asintomática o con manifestaciones leves en pacientes inmunocompetentes.

Los pacientes con compromiso inmunológico pueden presentar formas diseminadas con fiebre, hepatoesplenomegalia, adenopatías, infiltrados pulmonares, compromiso adrenal, de la piel, músculo, fascia y membranas mucosas con una o más úlceras induradas en la boca, lengua, nariz, o laringe en menos casos.⁷ Ocasionalmente, la histoplasmosis se presenta primero con compromiso orgánico extrapulmonar, lo cual se considera como manifestación de enfermedad diseminada, a pesar de la falta de compromiso pulmonar que, en general, siempre termina apareciendo. Este fue el caso de nuestra paciente, que tras un periodo de incubación prolongado, presentó fiebre, hepatoesplenomegalia, pero finalmente fracaso respiratorio que requirió incluso soporte respiratorio en UCI, afortunadamente con buena evolución tras instaurar tratamiento dirigido.

CONCLUSIONES

- ✱ A pesar de que las infecciones comunes son las más frecuentes en estos pacientes, la infección fúngica invasora es una causa frecuente de morbilidad en pacientes con trasplante renal previo.
- ✱ Un alto índice de sospecha, diagnóstico precoz y la instauración temprana del tratamiento específico son fundamentales para una buena evolución clínica.
- ✱ Insistir en la historia clínica y los antecedentes epidemiológicos nos dará una orientación dirigida, sobre todo en casos con pobre expresión clínica o en casos de fiebre sin foco.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ángela María Tobón, Histoplasmosis study and management protocol Infectio. 2012; 16(Supl 3): 126-128 DOI: 10.1016/S0123-9392(12)70039-5
2. Araúz AB, Papineni P. Histoplasmosis. Infect Dis Clin North Am. 2021 Jun;35(2):471-491. doi: 10.1016/j.idc.2021.03.011. PMID: 34016287.
3. Kauffman CA. Diagnosis of histoplasmosis in immunosuppressed patients. Curr Opin Infect Dis. 2008 Aug;21(4):421-5. doi: 10.1097/QCO.0b013e328306eb8d. PMID: 18594296.
4. Valdez-Ortiz R, Sifuentes-Osornio J, Morales-Buenrostro LE, Ayala-Palma H, Dehesa-López E, Alberó J, Correa-Rotter R. Risk factors for infections requiring hospitalization in renal transplant recipients: a cohort study. Int J Infect Dis. 2011 Mar;15(3):e188-96. doi: 10.1016/j.ijid.2010.11.004. Epub 2011 Jan 3. PMID: 21208820
5. Patel MH, Patel RD, Vanikar AV, Kanodia KV, Suthar KS, Nigam LK, Patel HV, Patel AH, Kute VB, Trivedi HL. Invasive fungal infections in renal transplant patients: a single center study. Ren Fail. 2017 Nov;39(1):294-298. doi: 10.1080/0886022X.2016.1268537. PMID: 28085530; PMCID: PMC6014505.
6. Nampoori MR, Khan ZU, Johnny KV, Constandi JN, Gupta RK, Al-Muzairi I, Samhan M, Mozavi M, Chugh TD. Invasive fungal infections in renal transplant recipients. J Infect. 1996 Sep;33(2):95-101. doi: 10.1016/s0163-4453(96)92986-2. PMID: 8889996.
7. M. Negri et al Manifestaciones inusuales de histoplasmosis • Rev Arg Reumatol. 2012;23(2): 26-39

OFTALMOPLEJÍA RÁPIDAMENTE PROGRESIVA EN UNA PACIENTE PEDIÁTRICA CON TRASPLANTE HEPÁTICO

Parcerisa Ledesma M., Vicente Ciurans M., Martín Gómez M.T., Padrós Fornieles C., Roig Soria L.

Palabras clave: oftalmoplejía, trasplante hepático, infección fúngica invasiva.

PRESENTACIÓN

Los pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido reciben terapias inmunosupresoras para disminuir el riesgo de rechazo del injerto implantado. Esto aumenta el riesgo de desarrollar infecciones, principalmente en los primeros meses tras el trasplante o en situaciones de aumento de inmunosupresión por rechazo del implante. El tipo, riesgo y evolución de estas infecciones diferirá en función del tipo de trasplante, el grado de inmunosupresión, el tiempo transcurrido desde la implantación del injerto y la existencia de infecciones previas o concurrentes. Por esta razón, se realiza un control exhaustivo tanto clínico como analítico de estos pacientes.

El caso que presentamos es el de una paciente joven con trasplante hepático que ingresa, 13 años después, por clínica de dolor ocular, proptosis y oftalmoplejía izquierda progresiva con posterior afectación del sistema nervioso central.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una paciente, de 14 años, diagnosticada de Colestasis Intrahepática Familiar Progresiva tipo 2 (CIFP2) en el periodo neonatal, que motivó la realización de un primer trasplante hepático de donante cadáver a los 14 meses de vida (junio 2010). Recibió, según protocolo, inmunosupresión con tacrólimus, micofenolato y corticoides y profilaxis infecciosa con cotrimoxazol y valganciclovir.

La paciente presentó una buena evolución postrasplante, con algunas complicaciones, entre las que destacan recaída de su enfermedad de base con la detección de anticuerpos anti-BSEP, en 2017, por lo que se realizó tratamiento con ciclos de inmunoadsorción y rituximab y una neumonía probada por *Pneumocystis jirovecii* dos meses después, tratada con cotrimoxazol y anidulafungina.

En julio de 2023 (trece años después de su trasplante), la paciente ingresó por rechazo celular y humoral agudo que precisó tratamiento con rituximab e inmunoadsorción, junto con aumento de la inmunosupresión y de la pauta corticoidea basal (hasta 2 mg/Kg/día). El aumento de la corticoterapia supuso el desarrollo de hiperglucemias de hasta 400 mg/dL con mal control glucémico, a pesar del inicio de insulino terapia y estrecho control endocrinológico. Pese al tratamiento iniciado en contexto del rechazo celular y humoral descrito, la paciente presentó una evolución hepática tórpida por lo que se incluyó de nuevo en lista de trasplante hepático.

Durante dicho ingreso, se detectó positividad de la carga viral de Citomegalovirus (CMV) en sangre (viremia log 4 copias/mL en sangre total), por lo que se inició tratamiento con ganciclovir. Presentó una hemorragia digestiva alta, secundaria a la presencia de úlceras duodenales con un diagnóstico diferencial entre enfermedad gastrointestinal por CMV aunque sin confirmación histológica (no se obtuvieron muestras) o secundaria a corticoterapia a dosis elevadas. Ante la persistencia de la viremia tras dos semanas de tratamiento, se verificó que las concentraciones plasmáticas de ganciclovir eran correctas y se descartó la existencia de resistencias genotípicas para (val)ganciclovir, foscarnet y cidofovir, mediante secuenciación Sanger de los genes UL97 y UL54. A los 21 días de tratamiento, la carga viral de CMV fue indetectable y se evidenció resolución de las úlceras duodenales por endoscopia digestiva alta.

Durante este procedimiento, se diagnosticó candidiasis esofágica, por la que recibió tratamiento con anidulafungina endovenosa y nistatina oral durante 14 días.

En los hemogramas seriados que se realizaron durante el ingreso, se objetivó una pancitopenia (N 400-600 células/ μ L) catalogada de causa multifactorial (farmacológica e infecciosa) por la que recibió varias dosis de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), con escasa respuesta y tendencia a la neutropenia. En el control analítico previo al alta médica de este ingreso hospitalario, destacaba pancitopenia (hemoglobina de 8,9 g/dL; hematíes $2,82 \times 10^6/\mu$ L; leucocitos 1.380 células/ μ L, neutrófilos 1.000 células/ μ L, linfocitos 200 células/ μ L y plaquetas 86.000 células/ μ L), glucosa de 51 mg/dL y elevación de los marcadores hepáticos (ALT/AST de 602/200 UI/L y GGT de 99 UI/L). El tratamiento al alta médica fue tacrólimus, metilprednisolona 1 mg/Kg/día, pauta de insulina y profilaxis con valganciclovir y cotrimoxazol. Completó tratamiento en domicilio con piperacilina-tazobactam endovenosa (4 g/8h) por un episodio de bacteriemia por *Escherichia coli* durante el ingreso.

A los 7 días del alta médica, la paciente acudió nuevamente a Urgencias por clínica de dolor ocular izquierdo de 18 horas de evolución, exacerbado con los movimientos oculares, fotofobia, edema palpebral y decaimiento generalizado. Asimismo, la paciente refería episodios puntuales de epistaxis en domicilio, sin fiebre ni otra clínica acompañante. En la exploración física, no se detectaron hallazgos relevantes a excepción del dolor a los movimientos oculares. En la valoración oftalmológica se detectó una erosión corneal y se indicó tratamiento tópico con eritromicina. Se cursó analítica sanguínea, en la que destacaba leucopenia (730 células/ μ L) con neutropenia (600 células/ μ L), sin hiperglucemia acompañante (88 mg/dL). Se solicitaron cargas virales de CMV, virus Epstein-Barr (VEB) y un hemocultivo. Se ingresó para control clínico, iniciándose G-CSF.

Durante las primeras horas de ingreso, presentó un empeoramiento de la clínica, por lo que se realizó una Tomografía Computarizada (TC) craneal, que informó de proptosis ocular izquierda, alteración de la morfología del globo ocular y una densidad de partes blandas en la zona posterosuperior (8 x 15 x 16 mm), así como afectación inflamatoria intra y extraconal izquierda con engrosamiento del nervio óptico y presencia de microcalcificaciones bilaterales en seno cavernoso. Ante dichos hallazgos, se realizó una Resonancia Magnética (RMN) urgente que mostró el exoftalmos izquierdo ya descrito, con afectación de ápex orbitario, descartando trombosis del seno orbitario, afectación intracraneal o de la arteria carótida interna. Dada la clínica y los resultados radiológicos, el cuadro se diagnosticó como síndrome del ápex orbitario. El diagnóstico diferencial de dicho síndrome incluyó la etiología vascular (trombosis del seno cavernoso, fístula carótido-cavernosa, aneurisma arteria carótida), tumoral, inflamatoria (sarcoidosis, síndrome de Tolosa-Hunt) e infecciosa, sospechando como principales microorganismos implicados *Staphylococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Aspergillus* spp. y *Mucorales*.

Dado el debut rápido de la sintomatología, con instauración brusca de oftalmoplejía y las pruebas realizadas hasta el momento, las etiologías vascular, traumática o tumoral se consideraron menos probables que la inflamatoria/infecciosa con planteamiento de diagnóstico diferencial entre Síndrome de Tolosa-Hunt vs. infección fúngica invasiva (IFI), por lo que se inició tratamiento empírico antimicrobiano (cefepime 2 g/8h, anfotericina B liposomal 5 mg/Kg/día e isavuconazol 200 mg/24h) y corticoterapia a dosis altas (30 mg/12h), previa extracción de hemocultivo y obtención de suero para determinación de biomarcadores fúngicos (β -1,3-D-glucano y galactomanano).

A las 24 horas del ingreso, la paciente presentó deterioro clínico brusco con aumento de proptosis, oftalmoplejía y dolor ocular. Se realizó una valoración multidisciplinar del caso y se descartó la posibilidad de obtener muestra para estudio etiológico por imposibilidad de realizar un abordaje quirúrgico seguro para la paciente. Los resultados microbiológicos (PCR virales y hemocultivos seriados) resultaron negativos. En las analíticas de control, destacaba la persistencia de pancitopenia (hemoglobina de 9 g/dL, hematíes $2,30 \times 10^6/\mu$ L, leucopenia 430 células/ μ L, neutropenia 400 células/ μ L, linfopenia 100 células/ μ L, plaquetopenia 50.000 células/ μ L), hiperglucemia (206 mg/dL), elevación de los reactantes de fase aguda (PCR 10,3 mg/dL), hiperbilirrubinemia (21,18 mg/dL) y alteración de enzimas hepáticas (AST/ALT 350/443 UI/L, GGT 124 UI/L). En cuanto a los marcadores fúngicos, el β -1,3-D-glucano en

1. INFECCIÓN EN PACIENTE SOMETIDO A TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

suero, resultó ligeramente elevado (14,21 pg/mL) y el galactomanano negativo. Se realizó estudio de extensión con radiografía de tórax, ecocardiografía y punción lumbar, sin hallazgos destacables.

Presentó una mala evolución clínica, con pérdida de la visión del ojo izquierdo, por lo que se repitieron las pruebas de imagen, con TC y RMN a los 4 días de ingreso, donde se objetivó progresión radiológica de la afectación inflamatoria a la grasa intraorbitaria, afectación del trayecto de los pares craneales III, V y VI, un área de edema citotóxico en pedúnculo cerebral izquierdo mesencefálico y hemiprotuberancia homolateral, con oclusión de la arteria oftálmica izquierda (**Figura 1**). Además, a la valoración por Oftalmología se describió un desprendimiento exudativo de retina de nueva aparición.

Al día siguiente, la paciente presentó un nuevo empeoramiento súbito del estado general y nueva focalidad neurológica con hemiparesia derecha, parálisis facial central derecha y afasia, por lo que fue

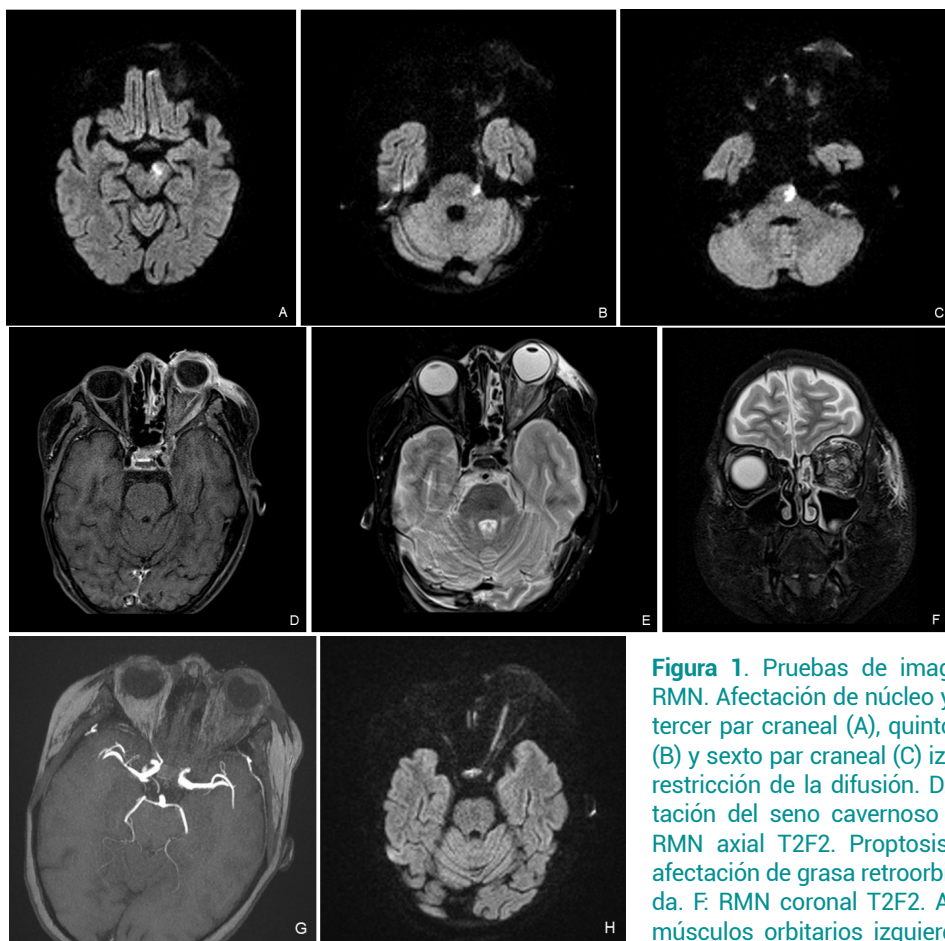


Figura 1. Pruebas de imagen. A, B, C: RMN. Afectación de núcleo y trayecto del tercer par craneal (A), quinto par craneal (B) y sexto par craneal (C) izquierdos con restricción de la difusión. D: RMN. Afectación del seno cavernoso izquierdo. E: RMN axial T2F2. Proptosis izquierda y afectación de grasa retroorbitaria izquierda. F: RMN coronal T2F2. Afectación de músculos orbitarios izquierdos. G: RMN contraste. Oclusión de la arteria oftálmica izquierda (ausencia de contraste). H: RMN. Restricción de la difusión de nervio óptico izquierdo.

trasladada a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos para monitorización. Se suspendió el tratamiento corticoideo (iniciado de forma empírica ante la sospecha inicial de Síndrome de Tolosa-Hunt) y se aumentó la dosis de anfotericina B (10 mg/Kg/día). Tras una nueva valoración multidisciplinar se decidió realizar una biopsia del cornete medio donde se observaron, mediante tinción con blanco de calcoflúor, estructuras filamentosas pauci-septadas compatibles con un hongo mucormiceto (**Figura 2**), aislándose posteriormente *Rhizopus oryzae* en el cultivo de la muestra (**Tabla 1**). De esta forma, el cuadro se etiquetó como mucormicosis rino-órbito-cerebral por *Rhizopus oryzae*.

Nueve días después del inicio de la clínica, la paciente presentó una disminución progresiva del nivel de consciencia por lo que, dado el contexto clínico de IFI probada con afectación extensa y progresiva del sistema nervioso central e imposibilidad de abordaje quirúrgico, además de mala respuesta clínica a pesar de la optimización de la terapia antifúngica, se consensuó la adecuación de medidas terapéuticas y la paciente falleció.

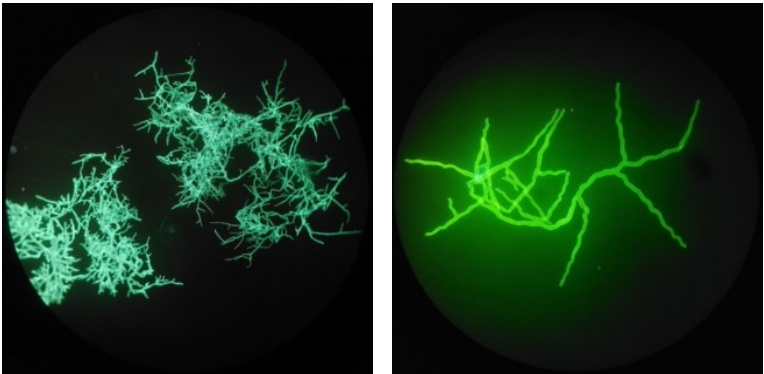


Figura 2. Muestra de biopsia del cornete medio donde se observan hifas de hongo del Orden *Mucorales* con tinción blanco de calcoflúor y microscopía de fluorescencia a 100X (A) y 400X (B). Se trata de hongos con hifas de diámetro grande (6-25 μ m), pauci-septadas y paredes finas y no paralelas.

Antifúngico	CMI (μ g/mL)	Interpretación
Anfotericina B	2	
Voriconazol	> 32	Resistente
Itraconazol	> 32	Resistente
Isavuconazol	3	
Posaconazol	3	
Caspofungina	> 32	Resistente
Anidulafungina	> 32	Resistente
Micafungina	> 32	Resistente

Tabla 1. Test de sensibilidad antifúngica en el aislado de *Rhizopus oryzae*. CMI (Concentración Mínima Inhibitoria).

MUCORMICOSIS

La mucormicosis es una entidad clínica infrecuente en Pediatría, pero con una incidencia creciente,¹ que asocia una importante morbilidad, especialmente en pacientes inmunodeprimidos.² Dentro de las más de 50 especies de hongos *Mucorales* que causan infecciones en humanos, *R. oryzae* (*syn R. arrhizus*) es la más común tanto en pacientes adultos como pediátricos y la causante de aproximadamente el 90% de las afectaciones rino-órbito-cerebrales,³ las más frecuentes y que afectan, principalmente, a pacientes inmunodeprimidos y diabéticos con cetoacidosis.⁴⁻⁶

En la mucormicosis rino-órbito-cerebral, se pueden distinguir tres etapas: infección de los senos paranasales debido a la inhalación de esporas con la aparición de lesiones necróticas en la mucosa

nasal y el paladar; expansión a la zona orbital causando la erosión de los huesos y los vasos sanguíneos maxilares, oculares y etmoidales; invasión del espacio intracraneal a través de la erosión directa de estructuras óseas, los nervios craneales o la circulación sanguínea.⁷

DISCUSIÓN

El debut atípico del cuadro en el caso de la paciente comentada, con síndrome del ápex orbitario y ausencia de afectación de senos paranasales ni destrucción ósea asociada, generó serias dudas diagnósticas, con graves limitaciones a la hora de obtener de forma temprana muestras adecuadas para llegar a la correcta filiación del cuadro. La sospecha clínica, no obstante, llevó a pautar empíricamente tratamiento para mucormicosis desde las primeras fases del ingreso.

Los principales factores de riesgo asociados con la mucormicosis son la inmunosupresión, leucopenia e hiperglucemia-acidosis metabólica,⁴ así como disrupciones graves de la barrera cutánea (quemaduras, grandes traumatismos), patología autoinmune, malnutrición, diálisis peritoneal o cirugía reciente.⁸⁻¹⁰ Aunque infrecuente en pacientes trasplantados de órgano sólido, la paciente del caso presentaba varios factores de riesgo: reactivación de CMV, pancitopenia, aumento de la inmunosupresión e hiperglucemia mal controlada.

El β -1,3-D-glucano y el galactomanano, polisacáridos componentes de la pared celular fúngica, son biomarcadores antigénicos utilizados en el cribado y el diagnóstico de las IFI, cuyo uso se debe complementar con el de otras técnicas microbiológicas como el cultivo micológico y/o las técnicas moleculares para optimizar su sensibilidad y especificidad. Estos biomarcadores presentan como ventajas su rapidez, su aplicabilidad a muestras no invasivas y una sensibilidad superior a las técnicas microbiológicas convencionales como el cultivo o la microscopía. En niños, el rendimiento del galactomanano es similar al de adultos, pero los pocos estudios existentes de β -1,3-D-glucano muestran un rango muy amplio de sensibilidad y especificidad en este grupo etario. Si bien el orden *Mucorales* no produce o produce poco β -1,3-D-glucano, algunas especies como *R. oryzae* podría contener suficiente en su pared para ser detectado; aún así, no se aconseja el uso de este biomarcador en casos de sospecha de mucormicosis. El galactomanano, por su parte, es útil en el cribado y diagnóstico de las Aspergilosis y aunque se puede detectar también en casos de infección por otros hongos, no se encuentra en *Mucormicetos*.¹¹

En este caso, el β -1,3-D-glucano en suero estaba ligeramente elevado (14,21 pg/mL; *cutoff* de 7 pg/mL), siendo difícil de interpretar. Si bien es cierto que la paciente presentaba factores de riesgo para desarrollar una IFI (paciente trasplantada con pancitopenia, infección por CMV e hiperglucemia mal controlada), también presentaba varios factores conocidos por generar lecturas falsamente elevadas del β -1,3-D-glucano, como hiperbilirrubinemia, hemólisis, administración reciente de inmunoglobulinas y alteraciones de la permeabilidad intestinal,¹¹ por lo que fue difícil establecer el significado del valor de β -1,3-D-glucano en el contexto clínico de la paciente.

Aunque las posibilidades diagnósticas se han expandido con la adición de las técnicas moleculares, el diagnóstico microbiológico de la mucormicosis se basa habitualmente en la visualización al microscopio de estructuras fúngicas compatibles en una muestra apropiada (en este caso la tinción fluorescente blanco de calcoflúor, **Figura 2**) y el aislamiento del hongo en cultivo. Sus hifas se caracterizan por ser de diámetro grande (6-25 μ m), pauci-septadas y de paredes habitualmente finas y no paralelas. En cultivo, las colonias son de crecimiento rápido e invasivo y aspecto generalmente algodonoso, pero la tasa de éxito en su recuperación es tradicionalmente baja, siendo recomendable evitar manipulaciones de la muestra que rompan las delicadas hifas, perdiendo así su viabilidad.¹²

Dada su rápida evolución y mal pronóstico asociado, la mucormicosis requiere una sospecha y diagnóstico temprano,¹³ el inicio de tratamiento antifúngico precoz^{14,15} y, siempre que sea posible, el desbridamiento quirúrgico para eliminar la mayor carga fúngica posible asociada a los tejidos necróticos y la reversión de los factores de riesgo predisponentes,^{7,16} siendo necesario el abordaje multidisciplinar de su manejo.⁴

El tratamiento de la mucormicosis está limitado por la escasez de antifúngicos activos para su tratamiento y por la falta de correlación *in vivo-in vitro* de los estudios de sensibilidad. El tratamiento de elección suele ser anfotericina B a dosis máximas,¹⁷ antifúngico para el cual la sociedad norteameri-

cana CLSI (*Clinical Laboratory Standards Institute*) ha establecido un punto de corte epidemiológico (ECOFF) en *R. oryzae* de 4 µg/mL, al que se puede asociar un segundo antifúngico como posaconazol o isavuconazol para realizar terapia combinada.^{12,18}

CONCLUSIONES

- ✳ La mucormicosis es una entidad clínica infrecuente en Pediatría, asociada a importante morbi-mortalidad, especialmente en pacientes inmunodeprimidos.^{1,2}
- ✳ El abordaje multidisciplinar es caudal en el manejo de las mucormicosis, y se basa en cuatro pilares: en primer lugar, la sospecha diagnóstica precoz, que permite iniciar las medidas terapéuticas que disminuirán el riesgo de progresión y secuelas; en segundo lugar el manejo de las comorbilidades del paciente; en tercer lugar la administración precoz de tratamiento antifúngico y, finalmente, el desbridamiento quirúrgico en todos los casos donde sea posible, siendo esta última la medida asociada a mejor pronóstico.¹⁹

BIBLIOGRAFÍA

1. Guinea J, Escribano P, Vena A, et al. Increasing incidence of mucormycosis in a large Spanish hospital from 2007 to 2015: epidemiology and microbiological characterization of the isolates. *PLoS ONE*. 2017;12:1–10.
2. Petrikos G, Skiada A, Lortholary O, Roilides E, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. *Clin Infect Dis*. 2012; 54 (1), S23-S34.
3. Davies GE, Thornton CR. Development of a Monoclonal Antibody and a Serodiagnostic Lateral-Flow Device Specific to *Rhizopus arrhizus* (Syn. *R. oryzae*), the Principal Global Agent of Mucormycosis in Humans. *J Fungi (Basel)*. 2022;8(7):756.
4. Al Reesi M, Al Muqbali T, Al Ajmi A, Menon V. Successful Management of Rhino-Orbital-Cerebral Mucormycosis in a Child with Acute-on-Chronic Kidney Disease and Malnutrition: Case report and literature review. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2023 May;23(2):259-263.
5. Marón GA, Inagaki K, Rodríguez A, Knapp KM, Hayden RT, Adderson EE. Mucormycosis in children with cancer and hematopoietic cell transplant-A single center cohort study. *PLoS One*. 2024;19(2):e0297590.
6. Muggeo P, Calore E, Decembrino N, et al. Invasive mucormycosis in children with cancer: A retrospective study from the Infection Working Group of Italian Pediatric Hematology Oncology Association. *Mycoses*. 2019;62(2):165-70.
7. Mazzai L, Anglani M, Giraud C, Martucci M, Cester G, Causin F. Imaging features of rhinocerebral mucormycosis: from onset to vascular complications. *Acta Radiol*. 2022 Feb;63(2):232-244.
8. Jeong W, Keighley C, Wolfe R, Lee WL, Slavin MA, Kong DCM, Chen SC. The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports. *Clin Microbiol Infect*. 2019 Jan;25(1):26-34.
9. Pana ZD, Seidel D, Skiada A, Groll AH, Petrikos G, Cornely OA, et al. Invasive mucormycosis in children: an epidemiologic study in European and non-European countries based on two registries. *BMC Infect Dis*. 2016;16(1):667.
10. Sharma A, Goel A. Mucormycosis: risk factors, diagnosis, treatments, and challenges during COVID-19 pandemic. *Folia Microbiol (Praha)*. 2022 Jun;67(3):363-87.
11. Hsu AJ, Tamma PD, Zhang SX. Challenges with Utilizing the 1,3-Beta-d-Glucan and Galactomannan Assays To Diagnose Invasive Mold Infections in Immunocompromised Children. *J Clin Microbiol*. 2021 Aug 18;59(9):e0327620.
12. Vasudevan B, Hazra N, Shijith KP, Neema S, Vendhan S. Mucormycosis: The Scathing Invader. *Indian J Dermatol*. 2021;66(4):393-400.
13. Badakere A, Patil-Chhablani P. Orbital Apex Syndrome: A Review. *Eye Brain*. 2019 Dec 12;11:63-72.
14. Pomorska A, Malecka A, Jaworski R, et al. Isavuconazole in a Successful Combination Treatment of Disseminated Mucormycosis in a Child with Acute Lymphoblastic Leukaemia and Generalized Haemochromatosis: A Case Report and Review of the Literature. *Mycopathologia*. 2019;184(1):81-88.
15. Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis. *Clin Infect Dis*. 2008;47(4):503–9.
16. Francis JR, Villanueva P, Bryant P, Blyth CC. Mucormycosis in Children: Review and Recommendations for Management. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018 May 15;7(2):159-164.
17. Cornely OA, et al. Mucormycosis ECMM MSG Global Guideline Writing Group. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis*. 2019 Dec;19(12):e405-e421.
18. Arendrup MC, Jensen RH, Meletiadis J. In Vitro Activity of Isavuconazole and Comparators against Clinical Isolates of the Mucorales Order. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(12):7735-7742.
19. Skiada A, Lass-Floerl C, Klimko N, Ibrahim A, Roilides E, Petrikos G. Challenges in the diagnosis and treatment of mucormycosis. *Med Mycol*. 2018; 56 (1), 93-101.

RINOSINUSITIS REFRACTARIA EN TRASPLANTADO BIPULMONAR

Casanovas García J., Moltó Cuesta J., Berastegui García C., Martín-Gómez M.T., Gavalda J.

Palabras clave: inmunosuprimido, rinosinusitis, refractariedad.

PRESENTACIÓN

La causa más frecuente de rinosinusitis en pacientes trasplantados es de etiología bacteriana destacando la *P. aeruginosa* pero, pensando siempre en la etiología fúngica, especialmente si presenta mala evolución clínica. Vamos a presentar el caso de un paciente trasplantado pulmonar bilateral que, en el transcurso de su primer año postrasplante, comienza con una cefalea orientada como cefalea en racimos pero que resultaría ser secundaria a una rinosinusitis invasiva por *P. aeruginosa* sensible a los antibióticos, con buena respuesta al tratamiento antibiótico inicialmente. No obstante, presenta nuevo episodio de cefalea secundaria a infección aspergilar invasiva, tanto a nivel rinosinusal con extensión intracraneal, como a nivel pulmonar por traqueobronquitis. A pesar de la evolución clínico-radiológica favorable, el paciente presenta un nuevo empeoramiento abrupto que resultaría ser por una infección fúngica de brecha en forma de infección rinosinusal y posible extensión intracraneal por *Scopulariopsis brevicaulis*.

CASO CLÍNICO

Se trata de un hombre de 50 años, natural de España, con alergia medicamentosa selectiva a ureidopenicilinas y exfumador con baja carga tabáquica (1,5 paquetes/año), sin otros hábitos tóxicos destacables. Trabajó como marmolista durante más de 20 años y es funcionalmente independiente para las actividades básicas e instrumentales.

Como antecedentes médicos, destaca trasplante bipulmonar secundario a neumoconiosis (silicosis), en noviembre de 2021, recibiendo como tratamiento de inducción pulso de 500 mg de metilprednisolona, complicándose, inicialmente, con hipertensión arterial pulmonar grave que requirió de apertura mantenida de la caja torácica y resolución tras terapia con óxido nítrico, así como rechazo celular agudo A4 con componente humoral tratado satisfactoriamente con pulsos de corticoterapia, plasmaféresis y rituximab. De forma paralela, presentó también diabetes mellitus postrasplante. Tras el ingreso tórpido de 2 meses de duración, el paciente regresa a domicilio con tratamiento inmunosupresor consistente en tacrolimus, ácido micofenólico y prednisona, además de las profilaxis antimicrobianas habituales (cotrimoxazol 80/400 mg al día, anfotericina B liposomal nebulizada cada 72 horas y valganciclovir a dosis profilácticas en paciente seronegativo para Citomegalovirus).

El paciente evoluciona favorablemente durante los siguientes 3 meses, hasta que acaba ingresando, en abril de 2022, en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) por shock séptico de origen respiratorio secundario a *Pseudomonas aeruginosa* multisensible (aislada en cultivo de esputo en Urgencias y en los cultivos del aspirado bronquial, en la UCI) completando antibioterapia con ciprofloxacino durante 3 semanas sin incidencias.

Diez días después del alta, reconsulta por cefalea hemicraneal derecha parieto-temporal y periorcular de predominio nocturno, que asocia lagrimeo y congestión nasal ipsilateral.

Tras tomografía computerizada (TC) craneal anodina y valoración por Neurología, se orienta como cefalea en racimos recibiendo, al alta, verapamilo diario y triptanes de rescate. No obstante, dado que reconsulta varias veces a Urgencias por refractariedad de la cefalea a múltiples fármacos, se decide

nuevo ingreso hospitalario, en abril de 2022. Durante el ingreso, ante el empeoramiento del dolor y TC facial con signos de rinosinusitis aguda en fosas nasales y celdas etmoidales con progresión respecto a TCs previos, se decide intervención quirúrgica urgente visualizando zonas costrosas y tejido necrótico en ambas fosas nasales. Se plantea, en ese momento, un diagnóstico diferencial compuesto por sinusitis bacteriana vs. infección fúngica invasora (fundamentalmente mucormicosis o aspergilosis con afectación sinusal). Asimismo, se valora la posibilidad de que la cefalea también pueda ser secundaria al tacrolimus e, incluso, se plantean entidades tales como el síndrome de encefalopatía posterior reversible, el cual se ha relacionado con el tratamiento con tacrolimus.

Se inicia tratamiento con ceftazidima + clindamicina y, bajo sospecha de mucormicosis rinosinusal, también se indica anfotericina B liposomal a dosis de 5 mg/Kg/día y tratamiento antibiótico. Tras aislamiento de *P. aeruginosa* multisensible en cultivos quirúrgicos y dada la ausencia de elementos o estructuras compatibles con hongos filamentosos, tanto en varias tinciones de calcoflúor como en los cultivos, se suspende la anfotericina. Se completa estudio con resonancia magnética (RMN) cerebral que mostraba irregularidad de la lámina cribosa sin otras alteraciones. La evolución posterior es buena y se da el alta médica con el objetivo de completar antibioterapia durante 6 semanas con ceftazidima. Pese a ello, la cefalea no acaba de ceder, por lo que se indica amitriptilina.

El paciente vuelve a consultar a los pocos días, en tratamiento activo con ceftazidima, por empeoramiento de la cefalea realizándose TC craneal, donde se objetiva paquimeningitis localizada no complicada, con pansinusopatía y RMN cerebral, que muestra cerebritis frontobasal bilateral de predominio derecho con mínima colección adyacente y moderado grado de edema vasogénico frontal derecho. Por ello, se escala a meropenem y se inicia dexametasona a dosis antiedema, a la espera de resultados de nuevos cultivos obtenidos en la limpieza.

En los cultivos obtenidos de la primera cirugía nasal de limpieza, se aíslan bastantes colonias de hongo filamentoso compatible con *A. flavus* con CMI's bajas a anfotericina B (CMI 1) y azoles (isavuconazol CMI 0.38 y voriconazol CMI 0.25) sin aislamientos bacterianos, por lo que se inicia isavuconazol a dosis habituales además de disminuir corticoterapia y desescalar a ciprofloxacino + metronidazol. El paciente mejora clínicamente de la cefalea, pudiendo simplificarse el tratamiento con analgesia convencional. El TC craneal de control muestra estabilidad radiológica y, en las revisiones nasoendoscópicas, se objetiva mejoría. Se completa estudio con ANCA (anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos) y PCR para *Leishmania*, que resultan negativos.

No obstante, por sensación de cuerpo extraño a nivel de orofaringe, se decide realizar fibrobroncoscopia donde se visualizan placas y tapones mucopurulentos en ambas caras laterales de tercio proximal de tráquea y a diferentes niveles del árbol bronquial derecho. Bajo sospecha de traqueobronquitis por aspergilosis se aumenta anfotericina nebulizada a frecuencia diaria. Se completa estudio con TC torácico sin evidencia de lesiones parenquimatosas pulmonares. Sin embargo, en el cultivo de broncoscopia, se determinan bastantes colonias de *A. flavus* y dado que presenta hepatitis citolítica por isavuconazol, se rota a anfotericina B liposomal 3 mg/Kg y a anidulafungina 100 mg/día, ambas por vía intravenosa y anfotericina nebulizada diaria.

Tres semanas después, dada la buena evolución clínica así como broncoscópica/nasoendoscópica, se espacian a 72 horas las nebulizaciones de anfotericina y se continúa el mismo tratamiento antifúngico en régimen de hospitalización a domicilio.

Dos semanas después del ingreso en domicilio, se realiza **resonancia cerebral** que muestra resolución de la cerebritis y fibrobroncoscopia, donde se observa mejoría del número de placas con escasas colonias de *A. flavus* en cultivo. (Figura 1)

No obstante, el paciente precisa de nuevo ingreso, a los 8 días de la resonancia, por fiebre termometrada de 38,5°C junto con cefalea occipital que no presentaba previamente, a pesar del tratamiento con anfotericina B liposomal y anidulafungina por vía intravenosa. Se realiza TC craneal urgente que muestra reaparición del edema vasogénico frontobasal bilateral de mayor tamaño y extensión que en el TC inicial, que se confirma en la resonancia cerebral. Bajo sospecha de reagudización, se escala a

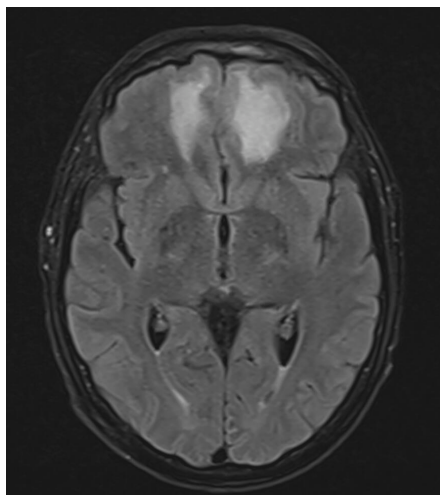


Figura 1. Se observa en la RMN cerebral secuencia T2 la presencia de cerebritis bifrontal por *Aspergillus* spp.

meropenem y dexametasona manteniendo el mismo tratamiento antifúngico, a la espera de pruebas complementarias. Se revisa el territorio ORL donde únicamente se objetiva mucosa nasal discretamente inflamatoria en ambos techos nasales, proponiéndose budesonida inhalada. Los oftalmólogos descartan hipertensión intracraneal u otra patología oftalmológica.

El paciente evoluciona desfavorablemente a los pocos días, por disfagia orofaríngea secundaria a afectación de IX y XII par craneal izquierdo y por voz gangosa secundaria a parálisis de cuerda vocal izquierda. Revisando retrospectivamente la resonancia se aprecia compresión del hipoglosio izquierdo, siendo valorado por Neurocirugía, quienes descartan indicación quirúrgica por la infiltración difusa que presenta. Por todo ello, bajo la sospecha de posible meningoencefalitis fúngica, se decide tratamiento con voriconazol (suspendiendo anidulafungina pero manteniendo anfotericina B liposomal, la cual se aumenta a 5 mg/Kg) y traslado a la UCI.

Allí, se realiza TC de tórax que informa de la presencia de consolidaciones nodulares bilaterales con halo deslustrado, sugestivo de etiología infecciosa en paciente sin requerimientos de oxigenoterapia. Se obtiene líquido cefalorraquídeo que presenta normoglucorraquia, normoproteinorraquia, ausencia de pleocitosis, ADA (adenosin deaminasa) bajo, tinción de Gram negativa, cultivos bacterianos y fúngicos, negativos, PCR de micobacterias, virus JC y antígeno Criptococo, negativo.

Durante el ingreso en la UCI, se practica revisión rinosinusal quirúrgica con limpieza y toma de muestras para cultivo, donde se aíslan abundantes colonias *Scopulariopsis brevicaulis* panresistente (CMI: micafungina >2, anidulafungina >4, voriconazol y otros azoles >8, anfotericina B >16). Por tanto, se orienta como rinosinusitis fúngica invasora con posible extensión intracraneal, en contexto de infección de brecha por *S. brevicaulis*. Dada la dificultad para conseguir niveles terapéuticos de voriconazol (a pesar de dosis a 7 mg/Kg) así como la reaparición de hepatotoxicidad, se decide suspender voriconazol y mantener tratamiento antifúngico con anidulafungina ev. 100 mg/día + anfotericina B liposomal ev. 5 mg/Kg/día + micafungina nebulizada 50 mg/día y anfotericina B liposomal nebulizada 24 mg/día, ambos por vía nasal con dispositivo Pari Sinus 2 nasal.

El paciente evoluciona favorablemente pudiendo regresar a planta de Neumología.

A las dos semanas, se realiza TC craneal donde se objetiva franca mejoría radiológica y, de forma paulatina, el paciente recupera funcionalidad de la cuerda vocal izquierda así como resolución de disfagia orofaríngea, pudiendo retirarse la sonda nasogástrica al tercer mes de ingreso. Tras completar 2 meses con el tratamiento antifúngico previamente descrito y, aproximadamente, mes y medio desde la última intervención quirúrgica rinosinusal, a los pocos días, al paciente se le da el alta en régimen de hospitalización a domicilio, con tratamiento antifúngico combinado consistente en anidulafungina endovenosa

100 mg al día, amfotericina B liposomal nebulizada cada 72 horas y micafungina 50 mg nebulizada vía nasal con dispositivo Pari Sinus 2 cada 24 horas.

100 días después del alta médica se suspende la anidulafungina endovenosa, por resolución completa del cuadro y se mantiene el resto de la medicación antifúngica nebulizada.

Doce meses después de suspender la anidulafungina endovenosa, el paciente no ha vuelto a presentar recidiva tanto rinosinusal como del sistema nervioso central. Se ha podido ir espaciando la posología de la amfotericina B liposomal nebulizada pero se sigue manteniendo la micafungina nebulizada, vía nasal, de forma diaria. Funcionalmente, sigue siendo independiente y mantiene una buena capacidad pulmonar (acude al gimnasio, actividad física de forma regular, etc).

SCOPULARIOPSIS

Los miembros del género *Scopulariopsis* spp. son hongos del suelo ampliamente distribuidos en entornos tanto naturales como en interiores. Estos hongos filamentosos suelen actuar como patógenos oportunistas en humanos y se asocian principalmente a infecciones de tejidos superficiales como la onicomycosis y las úlceras corneales.^{1,2} Entre las especies de *Scopulariopsis*, *S. brevicaulis* es la especie más comúnmente aislada en infecciones en humanos, seguida por *S. gracilis* y *S. brumptii*.³

En las últimas décadas ha habido un claro aumento en el número de infecciones invasivas por *S. brevicaulis* (aunque mucho menos frecuentes que las infecciones superficiales) en pacientes inmunodeprimidos causando neumonía, sinusitis, endocarditis, abscesos pulmonares o cerebrales, etc. Estas infecciones suelen ser altamente mortales.^{4,5} Debido a su rareza, las características radiológicas en infecciones pulmonares no están bien caracterizadas, pero se han descrito casos en forma de consolidaciones lobares y lesiones cavitarias.⁵

La rinosinusitis fúngica aguda invasora (RSFAI), es una entidad rápidamente progresiva y potencialmente mortal, siendo más frecuente en pacientes inmunodeprimidos. A pesar de ello, presenta una prevalencia inferior a la que cabría esperar (<1% de los pacientes trasplantados de órgano sólido).⁶ Los hongos oportunistas más frecuentes son *Aspergillus* spp. y los *Mucorales*. La incidencia de las enfermedades sinopulmonares por hongos filamentosos no *Aspergillus* está aumentando debido al incremento tanto del número como de la supervivencia de la población inmunosuprimida. Por otra parte, hay que destacar también la mejoría en las herramientas diagnósticas.⁷ La RSFAI causada por especies de *Scopulariopsis* spp. es muy poco frecuente y suelen existir factores predisponentes, como el uso inadecuado de antimicrobianos, estado inmunosupresor del paciente, traumatismos o radioterapia local.^{8,9}

DISCUSIÓN

En la literatura podemos encontrar diversos casos de infección por *Scopulariopsis* en receptores de trasplante de órgano sólido, la mayoría de ellos con un pronóstico ominoso a corto plazo.^{5,10} Solo en algunos, como por ejemplo en el caso descrito por Rakita *et al.*,¹¹ se observa la resolución completa de la clínica sin evidencia de recurrencia tras 18 meses de terapia combinada con posaconazol y terbinafina. Se trataba de un paciente trasplantado bipulmonar con traqueobronquitis causada por *S. brevicaulis*. Un reciente estudio de nuestro centro, con dos trasplantados bipulmonares diagnosticados de traqueobronquitis por *Scopulariopsis* spp., sugiere que la micafungina nebulizada podría ser una opción segura y eficaz para el tratamiento de la traqueobronquitis fúngica en casos con CMI baja de micafungina.¹²

El tratamiento óptimo de las infecciones por *S. brevicaulis* no se ha definido. De hecho, varios autores han señalado que *S. brevicaulis* es resistente *in vitro* a todos los antifúngicos conocidos, lo que dificulta su erradicación y manejo en caso de infección,¹³⁻¹⁵ desaconsejándose la monoterapia. En cuanto a la biterapia, en el estudio de Cuenca-Estrella *et al.*, sólo se observó sinergia en unas pocas cepas de *S. brevicaulis* con posaconazol + terbinafina, siendo superior a la combinación de anfotericina B + caspofungina y posaconazol + caspofungina.¹⁵ Se ha ensayado triple terapia consistente en caspofungina,

posaconazol y terbinafina demostrando una interacción sinérgica en 26 de 27 muestras clínicas de *Scopulariopsis* y *Microascus in vitro*,¹⁶ lo que apoya que la triple terapia puede ser una opción factible de tratamiento de las infecciones invasivas. En nuestro caso, debido a la coexistencia de otras infecciones fúngicas, se realizó inicialmente tratamiento con anfotericina B liposomal intravenosa y nebulizada + anidulafungina intravenosa + micafungina nebulizada + voriconazol endovenoso que retiramos rápidamente por hepatotoxicidad. Con la combinación posterior sin el voriconazol y con la micafungina nebulizada por vía nasal, en este paciente hemos obtenido la resolución de dicha infección. Dada nuestra experiencia previa ya publicada junto con la evolución clínica de este caso, consideramos que el uso de micafungina nebulizada ha podido tener un papel relevante en nuestro paciente.

A pesar de recomendarse las pruebas de sensibilidad, cabe remarcar la dificultad de saber hasta qué punto los resultados *in vitro* de susceptibilidad antifúngica predicen realmente la eficacia *in vivo*, dado que se han descrito casos en los que, a pesar de informarse de una resistencia *in vitro*, la infección se resuelve con una combinación de antifúngicos.^{11,17} A la vista de la resistencia de este organismo a los agentes antifúngicos, así como su potencial de diseminación y su elevada mortalidad, en la práctica clínica, rara vez se consigue un resultado satisfactorio sólo con tratamiento médico. Como sugieren las series de casos comunicadas, los antifúngicos deben ir acompañados del desbridamiento quirúrgico agresivo y también de la reversión/reducción de la inmunosupresión, cuando sean factibles.^{7,9}

CONCLUSIONES

- ❖ La causa más frecuente de rinosinusitis en pacientes trasplantados es de etiología bacteriana pero ante una mala evolución clínica hay que pensar siempre en una causa fúngica. Aunque *Aspergillus* es el hongo responsable mas frecuentemente hay que pensar en otros hongos filamentosos como *Scopulariopsis* spp., de difícil tratamiento, en pacientes con infección fúngica de brecha.
- ❖ Pese a la falta de un tratamiento antifúngico establecido para este hongo filamentoso que presenta CMI's elevadas a todos los antifúngicos y a pesar de la severidad de la infección y el mal pronóstico de la misma, nuestro paciente, con la combinación de varios antifúngicos, mejora y no presenta recidiva clínico-radiológica 12 meses después de la suspensión de anidulafungina endovenosa y recibiendo diariamente micafungina nebulizada vía nasal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tosti A, Piraccini BM, Stinchi C LS. Onychomycosis due to *Scopulariopsis brevicaulis*: clinical features and response to systemic antifungals. *Br J Dermatol*. 1996;135:799–802.
2. Romano C, Papini M, Ghilardi A, Gianni C. Onychomycosis in children: A survey of 46 cases. *Mycoses*. 2005;48(6):430–7.
3. Alba Pérez-Cantero JG. Current knowledge on the etiology and epidemiology of *Scopulariopsis* infections. *Med Mycol*. 2020;58(2):145–55.
4. Iwen PC, Schutte SD, Florescu DF, Noel-Hurst RK, Sigler L. Invasive *Scopulariopsis brevicaulis* infection in an immunocompromised patient and review of prior cases caused by *Scopulariopsis* and *Microascus* species. *Med Mycol*. 2012;50(6):561–9.
5. Huang L, Chen W, Guo L, Zhao L, Cao B, Liu Y, et al. *Scopulariopsis*/Microascus isolation in lung transplant recipients: A report of three cases and a review of the literature. *Mycoses*. 2019;62(10):883–92.
6. Tzelnick S, Soudry E. Rhinosinusitis in Solid Organ Transplant Recipients: Analysis of 4562 Transplanted Patients. *Am J Rhinol Allergy*. 2019 Jan;33(1):56–61. doi: 10.1177/1945892418808717. Epub 2018 Oct 26. PMID: 30362361.
7. Jacobs SE, Walsh TJ. Non-Aspergillus Hyaline Molds: A Host-Based Perspective of Emerging Pathogenic Fungi Causing Sinopulmonary Diseases. *J Fungi*. 2023;9(2).
8. Sattler L, Sabou M, Ganeval-Stoll A, Dissaux C, Candolfi E, Letscher-Bru V. Sinusitis caused by *Scopulariopsis brevicaulis*: Case report and review of the literature. *Med Mycol Case Rep*. 2014;5(1):24–7.
9. Kammoun S, Rekik M, Trabelsi H, Neji S, Feki J, Ayadi A. Orbital cellulitis secondary to a fungal sinusitis caused by *Scopulariopsis*: The first case in Tunisia. *J Mycol Med [Internet]*. 2018;28(2):384–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2018.04.006>
10. Ding Y, Steed LL, Batalis N. First reported case of disseminated *Microascus gracilis* infection in a lung transplant patient. *IDCases [Internet]*. 2020;22:e00984. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2020.e00984>
11. Rakita RM, Lease ED, Edelman JD, Mulligan MS. Successful treatment of *Scopulariopsis* infection in a lung transplant recipient. *Am J Transplant*. 2015;15(7):2010.
12. Los-Arcos I, Berastegui C, Martín-Gómez MT, Grau S, Campany-Herrero D, Deu M, et al. Nebulized micafungin treatment for *scopulariopsis/microascus* tracheobronchitis in lung transplant recipients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65(6):1–13.
13. Skora M, Bulanda M JT. In vitro activities of a wide panel of antifungal drugs against various *Scopulariopsis* and *Microascus* species. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59:5827–9.
14. Odero V, García-Agudo L, Guerrero I, Aznar P, García-Martos P R-IM. Antifungal susceptibility of clinical isolates of *Scopulariopsis* species. *Rev Esp Quim*. 2014;27:17–21.
15. Cuenca-Estrella M, Gomez-Lopez A, Buitrago MJ, Mellado E, García-Effron G, Rodríguez-Tudela JL. In vitro activities of 10 combinations of antifungal agents against the multiresistant pathogen *Scopulariopsis brevicaulis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(6):2248–50.
16. Yao L, Wan Z, Li R, Yu J. In vitro triple combination of antifungal drugs against clinical *Scopulariopsis* and *Microascus* species. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(8):5040–3.
17. Hoenigl M.; Salmanton-García, J.; Walsh, T.J.; Nucci, M.; Neoh, C.F.; Jenks, J.D.; Lackner, M.; Sprute, R.; Al-Hatmi, A.M.S.; Bassetti M. et al. Global guideline for the diagnosis and management of rare mould infections: An initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the International Society for Human and Animal Mycology and the American Society for Microbiol. *Lancet Infect Dis*. 2021;21:e246–e257.

ENEMIGO SILENCIOSO Y AGRESIVO. CASO CLÍNICO DE UN TRASPLANTADO RENAL CON SÍNDROME FEBRIL

Torres Ortiz J.A., Encalada Landires M.A., Macías Carmona N., Valerio Minero M., Rodríguez Ferrero M.L.

Palabras clave: trasplante renal, fiebre, diagnóstico diferencial.

PRESENTACIÓN

Las infecciones en trasplantados de órgano sólido siguen siendo una complicación frecuente. En trasplantados renales ocupan el primer lugar,¹ muchas veces con relación al grado de inmunosupresión inherente que requieren para evitar rechazos.² Las complicaciones infecciosas confieren una alta morbi-mortalidad y siguen siendo entre las principales causas de mala evolución del paciente; por lo que una correcta evaluación orientará el tratamiento oportuno y evitará desenlaces fatales.

Presentamos caso de un paciente portador de trasplante renal que, tras ingresos hospitalarios frecuentes en el último año, previo a su visita a Urgencias y un viaje a su país de origen, desarrolla síndrome febril agudo/subagudo, con un diagnóstico diferencial complejo con diferentes focos que abordar, desarrollo de bacteriemia por *Candida orthopsilosis* y posterior evidencia de endocarditis sobre válvula aórtica bicúspide, condicionando insuficiencia aórtica y necesidad de intervención quirúrgica.

CASO CLÍNICO

Se trata de un varón de 55 años, originario de Ecuador, con residencia habitual en España desde hace más de 10 años. Es portador de primer trasplante renal, marzo de 2021, con disfunción moderada del injerto renal con creatinina sérica (Cr) en torno a 2-2.1 mg/dL, que corresponde a un filtrado glomerular estimado (FGe) por CKD-EPI de 36-38 mL/min/1.73 m². Además, entre sus antecedentes destacan enfermedad renal crónica avanzada (ERCA) de etiología no filiada, secundaria posiblemente a glomerulonefritis crónica no biopsiada que requirió hemodiálisis periódicas a través de una fístula arteriovenosa (FAV), en 2019, momento en que recibe el trasplante renal. Hipertensión arterial, doble lesión aórtica moderada sobre válvula bicúspide. Último ecocardiograma transtorácico -ETT- con FEVI conservada en 2021, pendiente de realizar ETT de control. Hepatopatía crónica colestásica criptogenética demostrada por biopsia. Adenoma tubular con displasia de bajo grado e infecciones del tracto urinario de repetición.

De interés, su medicación inmunosupresora habitual incluía prednisona 5 mg/día, ácido mifólico 360 mg/12 horas y tacrolimus 2 mg/día.

En relación a ingresos hospitalarios desde, al menos, febrero de 2023: ingreso por descompensación hiperglucémica y posterior diagnóstico de debut de diabetes mellitus del trasplante, asociado a ITU por *Escherichia coli*, tratada con ceftriaxona y bacteriemia por *Candida orthopsilosis*, tratada con fluconazol con hemocultivos de control negativos al mes de ser tratado; posterior ingreso, en agosto de 2023, por trombosis de FAV que requirió embolectomía con envío de trombo a estudio microbiológico y anatómo-patológico y previo a éste, en otro centro hospitalario, ingreso por hemorragia intraparenquimatosa lobar occipital izquierda, sin secuelas neurológicas posteriores.

Este paciente acude a Urgencias el 1/11/23 relatando un cuadro clínico de, al menos, 15 días de evolución consistente en 2 episodios de fiebre en domicilio, de hasta 38.9°C, tos escasa, sin expectoración y astenia leve, síntomas por los que no consulta. El día previo a su visita a Urgencias experimenta nuevo episodio febril, hasta 39°C, que ahora evoluciona y se acompaña de disnea.

En el interrogatorio por aparatos, comentaba que hace 20 días presentó disnea de esfuerzo moderado, sin ortopnea ni disnea paroxística nocturna (DPN). A nivel urinario, aspecto más concentrado de diuresis, con disminución subjetiva del ritmo. A nivel epidemiológico, comentaba un viaje reciente a su país de origen, en el mes previo a la visita a Urgencias y, como síntomas constitucionales, relata pérdida de peso no cuantificada, apetito y astenia.

A la exploración física en Urgencias, se observa regular estado general, taquipneico con desaturación de oxígeno hasta 90-91% en basal, que requiere oxigenoterapia con gafas nasales a 1 L/min, hemodinámicamente estable (TA 112/71 mmHg), febril (38.6°C). A nivel cardíaco, ruidos rítmicos y soplo sistólico panfocal, más acentuado en foco aórtico, sin crepitantes a nivel pulmonar, sin alteraciones en abdomen, FAV humerocefálica izquierda con frémito presente de aspecto dilatado.

Tras su estabilización con oxigenoterapia, se realizan pruebas complementarias de un síndrome febril en un paciente trasplantado renal que incluyen: extracción de analítica sanguínea completa, incluido perfil renal y hepático, analítica de orina y urocultivo, hemocultivos, PCR de virus respiratorios, radiografía de tórax.

Inicialmente, la radiografía de tórax evidencia infiltrados perihiliares bilaterales, redistribución vascular, hallazgos compatibles con ICC y opacidades tenue lobulos inferiores sugerentes de posible bronconeumonía (Figura 1), por lo que, con las pruebas extraídas, se inicia empíricamente meropenem, hasta completar el estudio.

En la analítica, el hemograma evidencia anemia leve microcítica microcrómica (Hb 12.6 g/dL, VCM 79.3 fL, HCM 26 pg), plaquetopenia 84.000 u/L, leucocitos en rango sin alteración de la fórmula (Leuc. 5400/uL, neutrófilos 3.500 u/L, linfocitos 1.600 u/L, monocitos 300 u/L). Hemostasia sin alteraciones.

En bioquímica, a nivel renal y metabólico, se objetiva deterioro de función renal con elevación de Cr hasta 2.69 mg/dL, hiponatremia 133 mmol/L, potasemia no reportada, calcemia total en 8.9 mg/dL, en perfil hepático presente ligera hipertransaminasemia con ALT (GOT) 89 U/L, bilirrubina en rango 0.72 mg/dL, GGT elevada en 609 U/L, ligera hipoalbuminemia 3.3 g/dL. Reactantes de fase aguda (RFA) discretamente elevados con PCR 35.0 mg/L, fibrinógeno no alterado (303 mg/dL). Orina con sedimento activo, con proteinuria por índice proteínas-creatinina (IPC) 2.21 mg/mg, hematuria 200 eri./uL, leucocituria 1-5/campo. Con todas estas alteraciones (deterioro de función renal y estudio de fiebre en trasplantado sin claro foco), se cursa ingreso hospitalario.

Con estos datos, surgen varios diagnósticos diferenciales del síndrome febril en paciente trasplantado renal. Como posibles focos, destacan principalmente: **por clínica respiratoria** y desaturación, asociados a hallazgos patológicos en la radiografía, posible neumonía o bronconeumonía adquirida en la comunidad de agentes típicos, atípicos u oportunistas incluyendo virus y hongos como el *Pneumocystis jirovecii*, ya que los infiltrados en la radiografía son de carácter inespecíficos y, posiblemente, sobredimensionados por datos de congestión y, en el contexto epidemiológico, infecciones virales como SARS-CoV-2, sincitial respiratorio o



Figura 1. Radiografía de tórax a su llegada a Urgencias.

1. INFECCIÓN EN PACIENTE SOMETIDO A TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

influenza, estos 3 resultan posteriormente negativos, por su procedencia, la reactivación de tuberculosis es una opción a considerar, aunque por negatividad reciente de quantiferon, realizar una tomografía computarizada (TC) de tórax ayudaría en este aspecto, indicando aún más si hay mala evolución. Otro foco posible sería el **urinario**, por las alteraciones morfológicas-cuantitativas de diuresis, y el antecedente de ITUs. El sedimento urinario y posterior urocultivo, nos orientará en este apartado; en contra de este foco: sedimento discretamente alterado con hematuria pero sin leucocituria, nitritos ni esterasea leucocitaria, pendiente de Urocultivo, se podría considerar su cobertura (ya en ese momento con meropenem); **por epidemiología**, un viaje reciente a su país de origen lo expone a la aparición de infecciones tropicales y patógenos infrecuentes. El paciente negó picaduras de insectos, solo comentó interacción con animales domésticos, por lo que esta sospecha es baja aunque debe ser explorada si otros agentes no son los culpables. Podemos considerar infecciones nosocomiales, por lo que se necesitaría realizar pruebas epidemiológicas por si requiere cobertura para organismos multiresistentes, además, en ingresos recientes, requirió antibioticoterapia y podría desarrollar *Clostridioides*, en contra de éste: la ausencia de clínica digestiva, por lo que la sospecha es muy baja. Siempre es prudente descartar reactivación de virus latentes como Citomegalovirus, poliomavirus BK, virus herpes zóster, con pruebas como PCR en sangre que resultaron indetectables; sospecha alta de endocarditis en paciente con fiebre, episodio de bacteriemia por *Candida* previamente y la auscultación cardíaca positiva. A este respecto, tenemos el estudio del trombo de la embolectomía realizada sobre FAV con aislamiento de *Candida orthopsilosis*, hecho que refuerza este apartado.

Durante el ingreso, en hemocultivos extraídos a su llegada, se obtiene el crecimiento en 3 de 3 de *Candida orthopsilosis*, por lo que se inicia tratamiento dirigido con anidulafungina a doble dosis y fluconazol y posterior extracción de hemocultivos de control, a las 48 horas.

La TC de tórax (8/11), en búsqueda de posible foco, revela una imagen nodular calcificada en válvula aórtica de dudosa naturaleza, que podría corresponder a una vegetación en contexto de endocarditis, signos de tromboembolismo pulmonar subagudo/crónico con dilatación aneurismática segmentaria de rama medial del lóbulo medio y alguna bronquiectasia (**Figura 2**).

En el ETE, se confirma alteración sobre válvula bicúspide, verruga de gran tamaño asociada a la comisura anterior y que se extiende por el velo en posición izquierda, con pseudoaneurisma en dicho seno que impronta sobre la aurícula izquierda y la base del velo anterior mitral, condicionando insuficiencia aórtica excéntrica moderada, por interferencia de verruga endocárdica (**Figura 3**).

Tras el diagnóstico de endocarditis sobre válvula aórtica, secundaria a infección por *Candida orthopsilosis*, es presentado en sesión médico-quirúrgica de endocarditis con decisión de cirugía sobre válvulas afectadas.

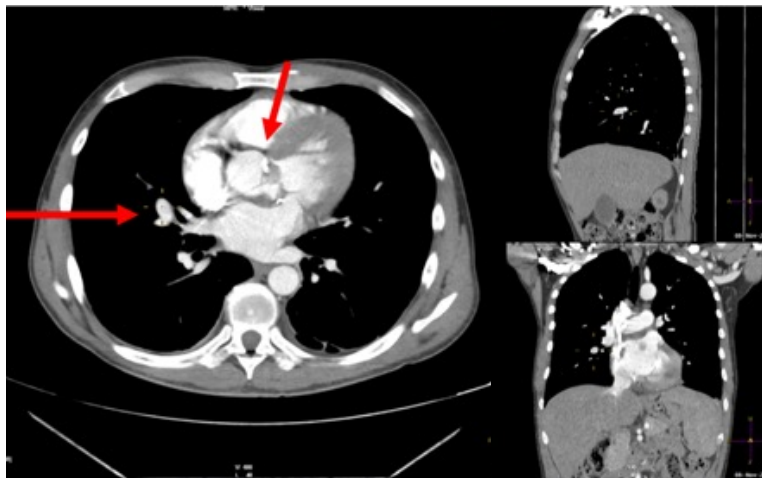


Figura 2. Tomografía axial computarizada de tórax con imagen nodular calcificada en válvula aórtica, y defectos de repleción en vasos pulmonares.

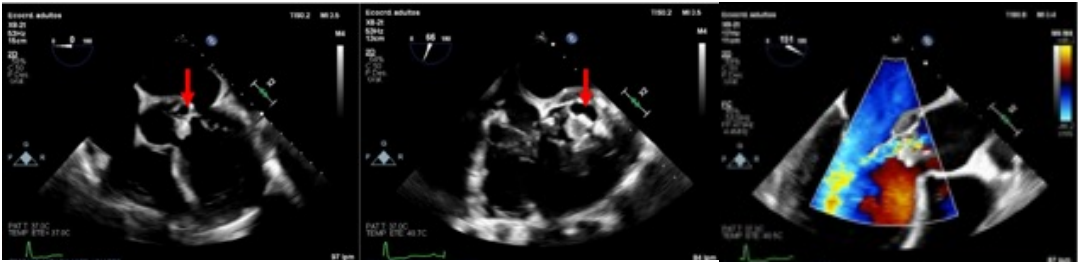


Figura 3. Ecocardiograma transesofágico con evidencia de vegetación.

Durante la cirugía, como hallazgos intraoperatorios, se visualiza la presencia de pus en pseudoaneurisma, a nivel de la continuidad mitro-aórtica y verruga gigante en válvula aórtica, afectando a ambos velos de la válvula bicúspide. Tras aceptable salida de circulación extracorpórea, presenta elevada necesidad de soporte vasoactivo con múltiples aminas vasopresoras. Inestable hemodinámicamente y sin respuesta a maniobras avanzadas de resucitación cardiopulmonar, el paciente fallece con diagnóstico de shock séptico refractario.

ENDOCARDITIS FÚNGICA

Las infecciones fúngicas invasivas han incrementado su incidencia con relación al aumento de pacientes inmunocomprometidos.³ La candidiasis invasiva afecta a 250.000 personas anualmente, candidemia alcanzan entre 2 y 14 casos por cada 100.000 personas.⁴ De entre estas infecciones, la endocarditis es una complicación grave, con alta mortalidad, por su complejo diagnóstico y tratamiento. Más frecuentemente causadas, por *Candida* spp., entre las especies el mayor porcentaje (48%) etiológicamente identificadas corresponden a *C. albicans*, con una proporción no desdeñable de otras especies.

Manifestaciones clínicas de curso mayormente subagudo, con fiebre en torno a 70%, sin clásicos estigmas de endocarditis, síntomas inespecíficos y constitucionales, frecuentemente aparecen.^{5,6}

DISCUSIÓN

En nuestro caso, tras el rápido **aislamiento en hemocultivos**, que se mantiene como *gold-standard*, se pudo iniciar tratamiento pero, en casos en los que no esté disponible con rapidez, existen pruebas séricas de utilidad como **beta-D-glucano** con alta sensibilidad entre 76-100%,⁵ aunque limitado a la exposición de membranas de celulosa, en especial en pacientes renales que pueden deteriorar su función renal y estar expuesto a membranas de hemodiálisis, con falsos positivos, o el **antígeno manano y anti-manano**, con alto valor predictivo negativo, aunque con escasa información aún.^{5,6} El uso de pruebas moleculares aún no tiene el respaldo de literatura, pero pueden ser una opción al ser combinadas o en identificación de especies resistentes.^{5,7}

La **ecocardiografía** es fundamental en la evaluación de estos pacientes, como primera línea el ETE, por su mayor sensibilidad 96% vs. 70% (ETT). Otra opción, aún no disponible en todos los centros es el FDG PET-TC.^{5,7,8} Hipotetizamos como vía de acceso en este paciente la necesidad de uso de materiales como sondajes vesicales y vías centrales en sus ingresos recientes, sobre todo, por su capacidad de crear *biofilms*, sin descartar otro foco previo con trombo en FAV ya con crecimiento de *C. orthopsilosis*. Adicionalmente se conoce que, en especial la *C. albicans*, podría tener como vía de entrada la traslocación a nivel intestinal, que no se puede descartar si fue previo a la endocarditis.

El tratamiento aún no queda del todo claro, con artículos que no diferencian en preferencias entre tratamiento médico o quirúrgico, aunque típicamente se prefiere combinación de ambos. Recientemente,

1. INFECCIÓN EN PACIENTE SOMETIDO A TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

Meena y colaboradores, en una revisión sistemática de 69 pacientes con endocarditis por *Candida* spp., favoreció a la terapia combinada, logrando disminución de la mortalidad.

La duración del tratamiento antifúngico se recomienda de, al menos, 6 semanas. Es cada vez más frecuente la combinación de dos medicamentos de equinocandinas con azoles, con opción de uso de amfotericina evitado, principalmente por su nefrotoxicidad, en nuestro caso más importante aún en trasplantado renal con deterioro de función. Tras las 6 semanas, se puede realizar desescalado a monoterapia si los hemocultivos son negativos y se demuestra sensibilidad al fármaco que se intenta desescalar.⁵

El pronóstico sigue siendo malo, independiente del abordaje que se elija, intrahospitalario alcanza el 30% y en el seguimiento a 6 meses, con mortalidad acumulada del 56%.⁹

CONCLUSIONES

- ⊗ Hay que resaltar la importancia de un correcto diagnóstico diferencial del síndrome febril en pacientes de alta complejidad.
- ⊗ El abordaje de este paciente demuestra que, ante una patología rara pero en creciente incidencia, se debe incluir en su diferencial, abordar su diagnóstico y así, posteriormente, lograr reducir los tiempos de intervención y, con ello, intentar disminuir la morbimortalidad asociada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Briggs, J. Causes of death after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1545-1549. DOI: 10.1093/ndt/16.8.1545
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO): Clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients (2009)
3. Bongomin, Felix, Sara Gago, Rita O. Oladele, and David W. Denning. 2017. "Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases- Estimate Precision" *Journal of Fungi* 3, no. 4: 57. <https://doi.org/10.3390/jof3040057>
4. Campion E, Kullberg BJ, Arendrup M. Invasive Candidiasis. *N Engl J Med* 2015;373:1445-56. DOI: 10.1056/NEJMra1315399
5. Thompson GR et al. Fungal Endocarditis: Pathophysiology, Epidemiology, Clinical Presentation, Diagnosis, and Management. *Clin Microbiol Rev.* 2023 Sep 21;36(3):e0001923. doi: 10.1128/cmr.00019-23.
6. Lefort A, Chartier L, Sendid B, et al. Diagnosis, management and outcome of *Candida* endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18(4): E99-e109.
7. Chen SC et al. Global guideline for the diagnosis and management of rare yeast infections: an initiative of the ECMM in cooperation with ISHAM and ASM. *Lancet Infect Dis.* 2021 Dec;21(12):e375-e386. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00203-6.
8. Fernández-Cruz A, Cruz Menárguez M, Muñoz P, et al. The search for endocarditis in patients with candidemia: a systematic recommendation for echocardiography? A prospective cohort. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 2015; 34(8): 1543-9.
9. Rivoisy C, Vena A, Schaeffer L, Charlier C, Fontanet A, Delahaye F, Bouza E, Lortholary O, Munoz P, Lefort A; French Mycoses Study Group and Grupo de Apoyo al Manejo de las Endocarditis en España (GAMES). Prosthetic Valve *Candida* spp. Endocarditis: New Insights Into Long-term Prognosis-The ESCAPE Study. *Clin Infect Dis.* 2018 Mar 5;66(6):825-832. doi: 10.1093/cid/cix913. PMID: 29077791.

c. Infección vírica

ESTREÑIMIENTO EN PACIENTE TRASPLANTADO CARDÍACO. A PROPÓSITO DE UN CASO

Rodríguez Urbistondo C., Álvarez Marín R., Paniagua García M., Fernández Plaza J., Praena Segovia J.M.

Palabras Clave: virus, trasplante, estreñimiento.

PRESENTACIÓN

Este es el caso de un paciente inmunodeprimido tras recibir un trasplante cardíaco. El síntoma guía de consulta fue el estreñimiento, que se inició tras realizarse una colonoscopia según el protocolo para prevención de carcinoma colorrectal. Durante su estancia en Urgencias y tras presentar un pico febril, se inició el rastreo microbiológico para identificar el foco de infección, con hallazgo de un infiltrado intersticial en hemitórax derecho.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un paciente de 70 años con antecedentes de hipertensión arterial y diabetes mellitus, exconsumidor de alcohol y tabaco. Fue receptor de trasplante cardíaco en 2002, a la edad de 59 años, por miocardiopatía dilatada isquémica, no revascularizable. Desde entonces, ha estado en seguimiento en consultas con buena adherencia a tratamiento, sin historia de rechazo o de infecciones importantes hasta el momento. En su tratamiento habitual, se incluye tacrólimus y everólimus, con ajuste de dosis un mes antes de consultar, pasando de 2 mg a 3 mg al día y de 1 mg a 1,25 mg cada 12 horas, respectivamente. Actualmente, se encuentra en programa de hemodiálisis periódica por enfermedad renal crónica debida a nefroangioesclerosis. En seguimiento por Aparato Digestivo por extirpación de 11 adenomas tubulovelloso (2 de ellos con displasia de alto grado), en contexto de colonoscopia por cribado poblacional.

Consulta en Urgencias por cuadro de estreñimiento total de dos semanas de evolución, que comienza tras la realización de una colonoscopia (cribado de cáncer de colon, sin hallazgos). Durante su estancia en Urgencias, se realiza radiografía simple de abdomen en la que no se aprecian signos de obstrucción. **En la exploración**, se objetiva fiebre de 38°C y se amplía estudio, realizando una radiografía de tórax con hallazgo de un infiltrado intersticial en hemitórax derecho (**Figura 1**). Reinterrogando al paciente sobre sintomatología respiratoria, sólo presentaba aumento de su disnea basal. El estudio microbiológico inicial (PCR en frotis nasofaríngeo para Virus Respiratorio Sincitial, SARS-CoV-2 y Virus Influenza A y B, antigenuria de *Streptococcus pneumoniae* y *Legionella pneumophila*) fue negativo. Por todo esto, se decide ingreso en la Unidad de Trasplante Cardíaco.

Durante los primeros días de ingreso, se mantiene asintomático desde el punto de vista respiratorio, aunque continúa con estreñimiento sin respuesta a tratamiento con procinéticos y laxantes. Se decide repetir la radiografía simple de abdomen, mostrando progresión y signos de obstrucción, que se descarta tras realización de Tomografía Computarizada (TC). Tras valoración por parte de Aparato Digestivo y con la sospecha de íleo de etiología no mecánica, se decide manejo médico con laxantes.

Desde el punto de vista de Enfermedades Infecciosas, fue valorado a su llegada a la planta de Cardiología, sin objetivar causa respiratoria del síndrome febril, sospechando foco abdominal, como primera posibilidad diverticulitis, que posteriormente se descartó en TC abdominal.

1. INFECCIÓN EN PACIENTE SOMETIDO A TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

En el cuarto día de ingreso, el paciente continúa hemodinámicamente estable y afebril y, durante la exploración del paciente, se observan lesiones vesiculosas y eritematosas, localizadas en la metámera correspondiente a D10-D11 izquierda, sugestivas de infección por Virus Varicela Zóster (VVZ). Se inicia tratamiento con aciclovir a dosis máximas ajustadas a función renal. Las lesiones evolucionan en número y tamaño en las primeras 48 horas, con una distribución diseminada por tronco y miembros superiores.

En el sexto día de ingreso, se añade fluctuación en el nivel de conciencia, con disminución de la fluencia del lenguaje y con algún episodio de disartria aislada con dificultad para la compresión. Es valorado en ese momento por Neurología. Se realiza TC de cráneo que descarta causa neurovascular del cuadro y se realiza punción lumbar con estudio de líquido cefalorraquídeo, en el que destaca hiperproteinorraquia (99,5 mg/dL), sin consumo de glucosa (glucorraquia de 60 mg/dL con glucemia de 110 mg/dL) y con un total de 38 leucocitos (100% mononucleares), con PCR positiva para VVZ.

A partir del sexto día de tratamiento con aciclovir, se observa mejoría del cuadro clínico: las lesiones cutáneas evolucionan de manera favorable hacia fase de costra, sin aparición de nuevas lesiones, con mínimo dolor neuropático asociado; el estreñimiento también se resuelve, con recuperación del ritmo gastrointestinal; el nivel de conciencia mejora, sin alteraciones en el pensamiento ni el lenguaje y se observa mejoría en el infiltrado pulmonar presente a su ingreso (**Figura 2**).

Tras 14 días de **tratamiento**, el paciente se encuentra completamente asintomático. Se reestudia el caso, estableciendo como diagnóstico infección diseminada por VVZ con manifestaciones clínicas diversas, incluyendo lesiones cutáneas, neumonitis, meningoencefalitis y estreñimiento, probablemente neuromediado.

Durante el ingreso se realiza determinación de niveles de tacrólimus, con un valor de 8,6 ng/mL y de everólimus, 4,43 ng/mL, ajustándose la dosis de tacrólimus a la baja (de 3 mg/24h a 2 mg/24h).

En el momento del alta, se ajustó tratamiento, manteniendo inmunosupresores con la nueva pauta instaurada durante el ingreso.



Figura 1. Radiografía de tórax tomada a su llegada a Urgencias.

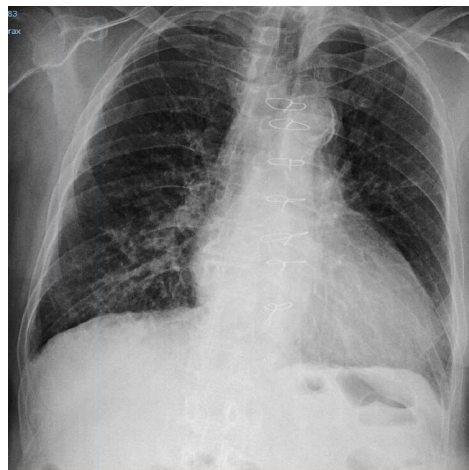


Figura 2. Radiografía de tórax previa al alta.

AFECTACIÓN GASTROINTESTINAL POR VIRUS HERPES

Los pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido presentan mayor riesgo de infecciones debido al régimen de inmunosupresión al que se ven sometidos con la finalidad de evitar el rechazo; por esto, no resulta sorprendente que la incidencia de reactivación de infección por VVZ sea hasta 9 veces superior a la

que presenta la población general.¹ Además, se ha demostrado la mayor tendencia a manifestaciones mucho más graves que en pacientes inmunocompetentes, incluyendo afectación del sistema nervioso central, extensión en más de tres dermatomas y neuralgia postherpética. En un estudio llevado a cabo por Marcia *et al.*, en el que se analizó la presencia de primoinfección o reactivación de VVZ en pacientes receptores de distintos tipos de trasplante de órgano sólido, incluyendo corazón, pulmón, hígado y riñón, se observó que además de aumentar la frecuencia de presentación de esta patología con respecto a la población general, incluso superior a pacientes inmunocompetentes mayores de 80 años, aquellos pacientes receptores de trasplante cardíaco o pulmonar, tenían mayor riesgo de infección y reactivación de VVZ frente a los receptores de hígado o riñón,² probablemente en relación con los esquemas de tratamiento inmunosupresor.³ Distintos estudios acerca de la afectación por Herpes Zóster (HZ), apuntan a que, en general, su presentación es tardía, con una mediana de 2 años desde el trasplante y se reduce de manera progresiva^{4,5} coincidiendo con la simplificación del tratamiento inmunosupresor, y que puede tener relación con reactivación de infección por Citomegalovirus (CMV) a través de mecanismos inmunomoduladores.⁵

La afectación gastrointestinal por Virus Herpes está bien descrita en pacientes inmunocomprometidos (mucho más frecuente que en pacientes inmunocompetentes), sin embargo, no existe tanta evidencia ni caracterización histológica de las lesiones presentes en pacientes con infección por VVZ.

En un estudio realizado por Mostyka *et al.* se describen lesiones en el tracto gastrointestinal en 6 pacientes, todos inmunodeprimidos y receptores de trasplante, incluyendo órgano sólido y medular. La presentación clínica habitual es dolor abdominal intenso, sin otra sintomatología clara, y en la mayoría de los casos sin lesiones cutáneas visibles, aunque, generalmente, desarrollan afectación multisistémica.⁶ Actualmente, existe evidencia de afectación de sistema nervioso entérico, con presencia de VVZ latente en casi todos los pacientes expuestos, bien por infección o por haber sido vacunados.

También se han descrito casos de afectación neuronal en infección por Virus Herpes Simple e incluso coronavirus. Este daño se relaciona directamente con la afectación de ganglios nerviosos a nivel dorsal, que a su vez emiten fibras eferentes para el tracto gastrointestinal, lo que se traduce directamente en trastornos de la motilidad en todo el tubo digestivo, incluyendo acalasia e íleo. Además del daño citopático directo, los mediadores de la inflamación liberados durante la infección también dañan las células nerviosas, pudiendo incluso llevar a la muerte celular. Junto con la afectación de la motilidad intestinal también puede haber afectación del sistema excretor, que se manifestarán como episodios de retención de orina o dificultad para la micción sin observar obstrucción clara. Ambas responden de manera favorable a tratamiento médico con antivirales.⁷

Respecto al tratamiento inmunosupresor, habitualmente los primeros días tras el trasplante se inicia tratamiento con micofenolato e inhibidores de la calcineurina, tacrólimus y corticosteroides. Posteriormente, se reduce de manera progresiva el tratamiento esteroideo hasta su retirada y, de forma paralela, pueden añadirse inhibidores de la señal de proliferación como everolimus, con el fin de ahorrar corticoides e incluso retirar anticalcineurínicos. Por otro lado, en el caso de los pacientes con trasplante cardíaco, realizan profilaxis antiinfecciosa para CMV con ganciclovir y, posteriormente, valganciclovir junto con aciclovir, durante 4 semanas postrasplante. En caso de donante seronegativo y receptor seropositivo, se prolonga 6 meses.

DISCUSIÓN

A la hora de valorar al paciente trasplantado ante la sospecha de una posible infección, es importante tener en cuenta varios puntos:

- ⊗ La detección temprana de síntomas y signos que pueden ser indicativos de infección, que en muchos casos tienen particularidades distintas al modo de presentación habitual en pacientes inmunocompetentes.
- ⊗ Debe valorarse y ajustar el tratamiento inmunosupresor, sopesando distintos factores como la gravedad de presentación de la patología, el intervalo de tiempo transcurrido desde el trasplante o el papel en la patogénesis de la infección del tratamiento inmunosupresor recibido.

1. INFECCIÓN EN PACIENTE SOMETIDO A TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

- ✳ Tener en cuenta la posibilidad de mejoría tras ajuste de tratamiento sin aumentar el riesgo de rechazo y la opción de tratamiento dirigido contra la infección.⁸ Concretamente, se ha encontrado relación entre la administración de micofenolato de mofetilo (MMF), como factor de riesgo independiente y la presencia de HZ en pacientes trasplantados.⁴ Sin embargo, aunque no existen estudios específicos para HZ, hay algunos estudios que apuntan al posible poder protector en el caso de los inhibidores m-TOR, entre ellos el everólimus, en el caso de infección y reactivación de CMV.

Finalmente, el caso descrito previamente se trata de una afectación multisistémica por VVZ que, en nuestro caso, incluye afectación cutánea (lesiones vesiculosas), pulmonar (infiltrado pulmonar bilateral sugestivo de neumonitis) y de sistema nervioso central (meningoencefalitis con PCR positiva para VVZ). Además, se sospecha afectación gastrointestinal con posible estreñimiento neuromediado, dada la coincidencia temporal con el resto de síntomas, la ausencia de un diagnóstico alternativo y, sobre todo, la resolución al iniciar tratamiento con aciclovir.

CONCLUSIONES

- ✳ Los pacientes inmunodeprimidos, concretamente los receptores de trasplantes, sufren infecciones con mayor frecuencia. Muchas veces, la presentación de éstas es atípica y distinta a la que presentan pacientes inmunocompetentes. Es por esto que debemos realizar una correcta anamnesis y exploración exhaustiva.
- ✳ Respecto a la modificación de tratamiento inmunosupresor en el contexto de una infección, debe plantearse siempre que esta sea grave y amenace de manera potencial la vida del paciente. Actualmente, la optimización del tratamiento inmunosupresor se dirige a disminuir el riesgo de infección en este tipo de pacientes sin aumentar el riesgo de rechazo.
- ✳ Finalmente, respecto a la infección por virus neurotrópicos, como es el caso del VVZ, debemos prestar atención a manifestaciones clínicas que traduzcan afectación del sistema nervioso vegetativo y que muchas veces no se acompaña de lesiones cutáneas clásicamente descritas, para iniciar tratamiento y evitar progresión de la infección.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barghash MH, Taimur S, Rana M, Behar J, Mancini DM. Recombinant herpes zóster vaccine after heart transplantation: A single-center experience. *J Heart Lung Transplant*. 2020 Dec;39(12):1501-1503. doi: 10.1016/j.healun.2020.09.001. Epub 2020 Sep 10. PMID: 33067105.
2. Kho MML, Roest S, Bovée DM, Metselaar HJ, Hoek RAS, van der Eijk AA, Manintveld OC, Roodnat JJ, van Besouw NM. Herpes Zóster in Solid Organ Transplantation: Incidence and Risk Factors. *Front Immunol*. 2021 Mar 18;12:645718. doi: 10.3389/fimmu.2021.645718. PMID: 33815403; PMCID: PMC8012754.
3. Kwon DE, Lee HS, Lee KH, La Y, Han SH, Song YG. Incidence of herpes zóster in adult solid organ transplant recipients: A meta-analysis and comprehensive review. *Transpl Infect Dis*. 2021 Aug;23(4):e13674. doi: 10.1111/tid.13674. Epub 2021 Jul 14. PMID: 34153168.
4. Benavente K, Kozai L, Silangcruz K, Banerjee D. The risks of rejection vs. infection: Ramsay Hunt syndrome, Gradenigo syndrome, and varicella meningoencephalitis in a heart transplant patient. *Eur Heart J Case Rep*. 2023 Aug 3;7(8):ytad373. doi: 10.1093/ehjcr/ytad373. PMID: 37575545; PMCID: PMC10413418.
5. La Hoz RM, Wallace A, Barros N, Xie D, Hyman LS, Liu T, Yek C, Schexnayder S, Grodin JL, Garg S, Drazner MH, Peltz M, Haley RW, Greenberg DE. Epidemiology and risk factors for varicella zóster virus reactivation in heart transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2021 Jun;23(3):e13519. doi: 10.1111/tid.13519. Epub 2020 Dec 9. PMID: 33220133; PMCID: PMC8890456.
6. Mostyka M, Shia J, Neumann WL, Whitney-Miller CL, Feely M, Yantiss RK. Clinicopathologic Features of Varicella Zóster Virus Infection of the Upper Gastrointestinal Tract. *Am J Surg Pathol*. 2021 Feb 1;45(2):209-214. doi: 10.1097/PAS.0000000000001576. PMID: 32826528.
7. Li Y, Chen Q, Wang L, Chen X, Wang B, Zhong W. The mechanisms of nerve injury caused by viral infection in the occurrence of gastrointestinal motility disorder-related diseases. *Virol J*. 2023 Nov 1;20(1):251. doi: 10.1186/s12985-023-02185-x. PMID: 37915051; PMCID: PMC10621196.
8. Roberts MB, Fishman JA. Immunosuppressive Agents and Infectious Risk in Transplantation: Managing the "Net State of Immunosuppression". *Clin Infect Dis*. 2021 Oct 5;73(7):e1302-e1317. doi: 10.1093/cid/ciaa1189. PMID: 32803228; PMCID: PMC8561260.

CRUCE DE CAMINOS EN LA INMUNOSUPRESIÓN, LA INFECCIÓN COMO ELEMENTO DISTRACTOR

Mora Jaén C., Pena Burgos E.M., Pérez Latorre L., Valerio Minero M., Tejerina Picado F.

Palabras clave: linfoma plasmablastico, VIH, trasplante renal.

PRESENTACIÓN

Desde la aparición del tratamiento antirretroviral combinado (TARc) en la década de 1990, la supervivencia de los pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha aumentado, cobrando importancia las consecuencias del riesgo cardiovascular elevado en estos pacientes, como es la enfermedad renal crónica avanzada (ERCA).

Mujer trasplantada renal y con antecedente de infección por VIH estadio C3, con buen control inmunovirológico; tuberculosis miliar tratada y carcinoma escamoso supraglótico que condicionaba uso de traqueostomía y nutrición a través de gastrostomía endoscópica percutánea (PEG), con mal funcionamiento y secreción verdosa con cultivos negativos previos, ingresó con cuadro de fiebre y la secreción mencionada, sin datos destacables en la exploración física.

El siguiente caso supone un reto diagnóstico-terapéutico en una paciente de estas características, donde se deben tener en cuenta todos los escenarios posibles a la hora del despistaje microbiológico y neoplásico.

CASO CLÍNICO

Mujer de 64 años, de origen español, fumadora activa, alérgica a contrastes yodados y antibióticos beta-lactámicos excepto aztreonam y carbapenémicos con antecedente de ERCA sobre un primer trasplante renal de donante fallecido, en febrero de 2017, por probable glomerulonefritis crónica no filiada, dos años después de mantenimiento con hemodiálisis.

La inducción se llevó a cabo con tacrólimus y timoglobulina, en mantenimiento con glucocorticoides y tacrólimus. Además, tiene antecedente de infección por VIH, desde 1991, estadio C3, con buen control clínico e inmunovirológico; tuberculosis miliar, tratada hasta julio de 2023; virus de la Hepatitis C, tratado con respuesta viral sostenida; diabetes mellitus postrasplante; hipertensión arterial; carcinoma de cérvix uterino tratado; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; bocio multinodular y carcinoma escamoso supraglótico, intervenido en 2021, que condicionaba la necesidad de traqueostomía y nutrición a través de PEG.

Sus últimos ingresos habían sido motivados por infecciones de las vías respiratorias y mal funcionamiento de la PEG, con necesidad de recambio por secreción verdosa periestomal con cultivos de la misma negativos hasta la fecha y diagnóstico de granuloma periestomal biopsiado por Dermatología.

La paciente ingresó, en agosto de 2023, por cuadro de semanas de evolución consistente en fiebre intermitente de hasta 38'5°C con picos en la mañana y la noche, únicamente asociada a secreción verdosa a nivel periestomal con granuloma ya conocido. En la **exploración**, fiebre de 38°C, destacando la secreción periestomal y la zona granulomatosa periestomal ya referida previamente, sin palpación de masas circundantes, sin irritación peritoneal. Sin adenopatías palpables.

Análiticamente: leucocitosis de 19400 células/microlitro, 16500 neutrófilos/microlitro y 1500 monocitos/microlitro, INR 1'22, ácido úrico de 7'7 mg/dL, bilirrubina total de 1'85 mg/dL, gamma-glutamyl transferasa de 170 U/L, lactato deshidrogenasa (LDH) 186 U/L, filtrado glomerular estimado por creatinina de 22 ml/min/1'72m², sodio de 126 mmol/L, calcio de 9'1 mg/dL, procalcitonina 0'38 microgramos/L, proteína C reactiva de 52'1 miligramos/L, sin alteraciones destacables en análisis de orina.

1. INFECCIÓN EN PACIENTE SOMETIDO A TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

En pruebas microbiológicas, los cultivos de esputo, heces, orina y sangre, la RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa) de virus SARS-CoV-2, virus influenza A y B y virus respiratorio sincitial (VRS), la toxina de *Clostridioides difficile*, la PCR para Citomegalovirus en sangre, el exudado rectal para detección de bacterias multirresistentes, las serologías para *Toxoplasma*, *Leishmania* spp., *Cryptococcus*, *Legionella* y *Coxiella* y la presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes en esputo, fueron negativos. La carga viral de VIH fue indetectable. La PCR de VEB en sangre fue de 4140 UI/mL. El cultivo de la secreción periestomal fue positivo para *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Staphylococcus coagulasa* negativo y *Enterococcus* sp.

Se realizó ecocardiograma transtorácico, sin alteraciones destacables, y ecografía abdominal, sin observarse lesiones abscesificadas. Aparato Digestivo valoró el funcionamiento de la PEG con diagnóstico de insuficiencia de sellado. Se decidió entonces realizar PET-TC, con resultado de opacidad pulmonar con sospecha de adenocarcinoma invasivo de lento crecimiento con múltiples adenopatías hipermetabólicas de tamaño no patológico, con opacidades bilaterales en vidrio deslustrado de probable origen inflamatorio/infeccioso, lesión en glándula adrenal sugestiva de afectación tumoral e hipermetabolismo en región de PEG, que se encontraba mal posicionada en neocavidad (cloaca) fistulizada a estómago. En la fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar, no se detectaron hallazgos patológicos.

Se inició tratamiento antibiótico con carbapenémicos, con mejoría clínica y desaparición de adenopatías en TC simple; y se llevó a cabo recambio de PEG nuevamente, complicándose con fístula enterocutánea y perforación gástrica, que precisó resección gástrica.

La paciente continuó con empeoramiento clínico progresivo, fiebre de hasta 39°C y mal funcionamiento persistente de la ostomía a pesar de todo, aislándose en líquido peritoneal y cultivo de la herida, *E. cloacae*, *E. faecium* y *C. albicans*, con beta-D-glucano de 13'97 pg/mL.

Finalmente, tres meses tras el inicio del estudio, se recibió informe de Anatomía Patológica de pieza quirúrgica gástrica que describía infiltración de piel y mucosa gástrica por síndrome linfoproliferativo postrasplante monomorfo, tipo linfoma plasmablástico (LPB). El resultado en inmunohistoquímica fue positivo para CD45, CD38, MUM1, Plasma Cell, XBP1, y C-MYC, un Ki-67 máximo de 70%; y negativo para CD19, CD20, PAX5, CD79a, CD 138, CD3, CD5, CD45, CD56, ALK, p53, HHV8 y CISH de cadenas ligeras. El EBER CISH (Hibridación *in situ* cromogénica para ARN codificado por VEB) fue positivo focal. (Figura 1) El PET-TC de estadiaje mostró progresión extensa de la enfermedad respecto a estudios previos. (Figura 2)

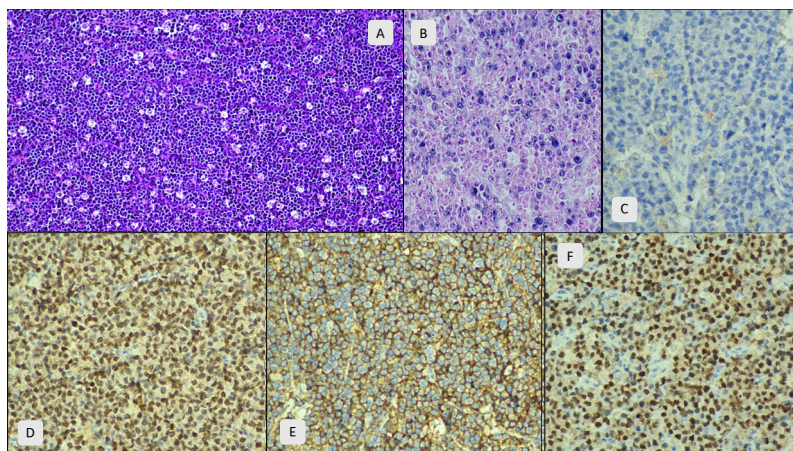


Figura 1. A. Proliferación de células monomorfas de mediano tamaño con un patrón en "cielo estrellado" (H&E, x100); B. Positividad focal EBER CISH (x200); C. Negatividad frente a HHV8 (x200). D. Positividad nuclear frente a MUM1 (x200). E. Positividad de membrana frente a CD38 (x200). F. Positividad nuclear frente a C-MYC (x200).

Dados los aislamientos en el cultivo de la herida, se escaló antibioterapia a meropenem y daptomicina, asociando anidulafungina. Para el tratamiento del linfoma, se inició esquema quimioterápico CHOP (ciclofosfamida, hidroxidaunorrubicina, sulfato de vincristina y prednisona), con objetivo de administrar el ciclo siguiente asociado a daratumumab. Con esto, se consiguió disminución de la carga tumoral, pero continuó con mala evolución clínica global: se perdió el control virológico de VIH por administración irregular del tratamiento durante las complicaciones mencionadas, con reactivación del virus de la hepatitis B; además, sufrió cardiopatía isquémica intercurrente y hemorragias digestivas de repetición que dificultaron el manejo farmacológico. Se consiguió, finalmente, administrar TARc a través de yeyunostomía con recuperación del control inmunológico. Sin embargo, como consecuencia de las complicaciones mencionadas, resultó imposible la administración de nuevo ciclo de quimioterapia y la paciente falleció a los dos meses del diagnóstico.

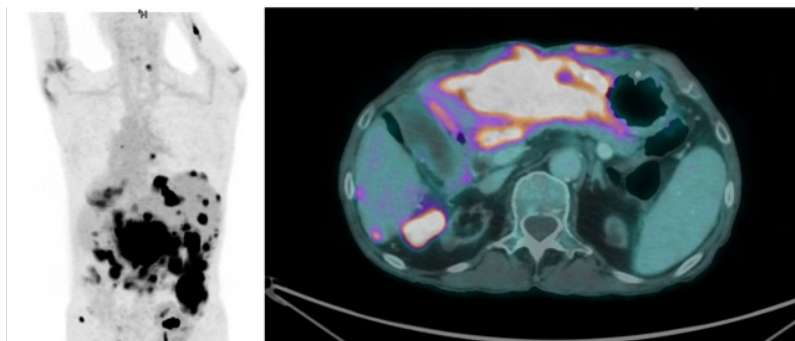


Figura 2. Imagen de PET-TC oncológico FDG-F18 donde se observa progresión de linfoma con afectación pericárdica, adenopatía mediastínica, huesos de la pelvis, extensa afectación peritoneal que infiltra el estómago, la pared muscular y grasa subcutánea anterior del abdomen.

VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y LPB

Tradicionalmente, a las personas que vivían con virus de la inmunodeficiencia humana (PVVIH) no se les consideraba candidatas para trasplante de órgano sólido (TOS) por el mal pronóstico que presentaban. Desde la aparición del tratamiento antirretroviral combinado (TARc), en la década de 1990, la supervivencia ha aumentado, cobrando importancia las consecuencias del riesgo cardiovascular elevado en estos pacientes, como es la enfermedad renal crónica avanzada (ERCA).

Los receptores de trasplante renal con infección por VIH, tienen similar supervivencia a los receptores no infectados.¹ Sin embargo, resulta crítico para esta población encontrar un balance en el régimen de inmunosupresión, pues las infecciones oportunistas y las neoplasias, a menudo, son consecuencia de dicho tratamiento y siguen suponiendo una causa significativa de morbimortalidad. Además, las interacciones entre las terapias inmunosupresoras y el TARc añaden complejidad en el manejo.

El LPB es un subtipo raro y agresivo de "Linfoma B de células grandes". Clásicamente, se había relacionado con la infección de VIH pero, actualmente, entra dentro de las proliferaciones linfoides asociadas con otras inmunodeficiencias además del VIH, viéndose incluso en personas inmunocompetentes. Uno de los factores más asociados al LPB son los trasplantes, tanto TOS como de células hematopoyéticas, denominándose en este caso **trastorno linfoproliferativo postrasplante (PTLD)** tipo LPB.

DISCUSIÓN

Los PTLD se clasifican desde hiperplasias foliculares a desórdenes monoclonales que cumplen los criterios B, T o Hodgkin correspondientes en personas inmunocompetentes.² Se presentan en un 2% de los receptores, aunque varía según el órgano trasplantado. Es más frecuente en trasplantados de riñón y corazón.³ La media de edad de aparición son los 40 años, en los pacientes VIH y excede los 50 años, en el resto de pacientes.⁴

1. INFECCIÓN EN PACIENTE SOMETIDO A TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

Factores de riesgo para su desarrollarlo son: el estatus serológico del receptor (presentando más riesgo los receptores VEB-negativos con donante VEB-positivo); el tiempo postrasplante (siendo mayor el riesgo en el primer año postrasplante); y la edad del receptor, en relación con la inmunosenescencia.⁵ En cuanto al grado de inmunosupresión, cuanto más intensa, más alta es la incidencia de PTLD en el primer año. El uso de terapia de inducción, como en el caso de la paciente, se ha asociado a un mayor riesgo.⁶

La mayoría de los PTLD son proliferaciones de células B positivas en VEB, siendo solo el 30% de los PTLD negativos. Fisiopatológicamente, el origen celular del LPB son los plasmablastos, células B activadas que han sufrido hipermutación somática y recombinación de clase en su camino hacia células plasmáticas maduras. Estas células, además, son un elemento característico de la respuesta reactiva a infecciones virales como la de VEB y VIH. La etiología es desconocida, aunque hay cada vez más estudios que apuntan al reordenamiento en los genes MYC y su correlación con la infección por VEB como elemento esencial en la patogénesis. Además, destaca también la posible relación con otras vías de señalización como IRF4, JAK-STAT3, Notch y RAS-RAF.⁷ Estas alteraciones genéticas se solapan en los pacientes con PTLD, como la descrita y con VIH, aunque se han visto algunas diferencias entre ellos y entre los pacientes VEB positivo y negativo. Se han sugerido, además, diferencias patogénicas entre los distintos escenarios inmunológicos que anteceden al LPB.⁸

Se trata de un linfoma de crecimiento rápido y comportamiento agresivo, con mal pronóstico en todos los casos. La clínica es muy variable, presentándose con síntomas B, afectación ganglionar o masas extranodales, la piel, el sistema nervioso central o el propio trasplante. También se han visto casos sobre lesiones inflamatorias recurrentes, como podría ser el granuloma que presentaba la paciente.⁴ Aparece de manera tardía, con una mediana de comienzo a los 96 meses (rango de 2-360 meses) del trasplante. En nuestra paciente, apareció a los 80-84 meses aproximadamente. Los asociados a VEB ocurren antes que los no asociados (la mayoría durante el primer año postrasplante), y son menos agresivos, aunque en este caso no ocurrió así. Se ha sugerido, en este contexto, la posible monitorización con la carga viral de VEB en un futuro, como método de *screening* de los PTLD.⁹ En el caso presentado, la carga viral fue elevada, pero se pensó inicialmente en infección bacteriana/neoplasia sólida, por la presentación clínica y el resultado en pruebas complementarias.

El diagnóstico suele ser complejo. Es necesario un alto índice de sospecha pues los síntomas pueden ser inespecíficos. En nuestra paciente, la suma de sus antecedentes hizo pensar en infecciones oportunistas como primera opción: había sufrido tuberculosis miliar poco antes, varios ingresos por cuadros respiratorios y era una paciente con VIH de larga evolución, aunque con buen control inmunoviológico tras inicio del tratamiento. El PET-TC es la prueba de imagen preferida en estos pacientes. El diagnóstico definitivo pasa, indispensablemente, por la toma de biopsia para la tipificación celular. Presentan marcadores característicos de células plasmáticas como CD79a, BLIMP-1, CD138, CD38 y factor regulador de 4/mieloma múltiple 1 (IRF-4/MUM-1) con la ausencia típica de ALK (quinasa de linfoma anaplásico), CD20, PAX-5 y CD19. La expresión de MYC es detectada en más del 50% de los casos y se ha relacionado con el pronóstico de la enfermedad.¹⁰ Histológicamente, como se hizo con la paciente, se puede confirmar la presencia de ARN de VEB a través de ISH en las células tumorales (EBER-ISH), habiéndose visto en el 70% de los casos postrasplante. Para diferenciarlo de la mayoría del resto de neoplasias hematológicas, se utilizan los marcadores mencionados, siendo además habitual la negatividad del HHV8, fundamental en este caso, aunque no fuese la sospecha, para descartar linfomas asociados a HHV8 que típicamente tienen lugar en pacientes VIH. En nuestro caso, CD138 fue negativo.

En un estudio, se analizó población con esta característica, viendo relación con la presentación extraoral, destacando las linfadenopatías y la afectación gastrointestinal.¹¹

En cuanto al tratamiento, no existe un régimen estándar establecido como el mejor método terapéutico. A lo largo de la historia, el uso de CHOP ha sido ampliamente adoptado. Según la Guía de Clínica Práctica en Oncología NCCN, CHOP no es un tratamiento de primera línea óptimo, dada la agresividad del cuadro, apoyando el uso, si es posible, de esquemas infusionales de mayor intensidad como DA

(dosis ajustadas) - EPOCH (etopósido, vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida y prednisona), entre otros. El avance en el estudio de las vías de señalización implicadas en la patogénesis del LPB ha desembocado en el uso de distintas terapias, tanto en monoterapia, como asociadas a quimioterapia contra dianas específicas. Faltan ensayos clínicos en este aspecto, pero su utilización en pacientes (en muchos casos como tratamiento de rescate) de distintas series ha dejado ver el resultado prometedor de fármacos como el bortezomib (inhibidor del proteasoma), el daratumumab (anti-CD38), el polatuzumab vedotin (anti-CD79a), o los anti-PD1/PDL1.¹²⁻¹⁷ Estos permiten el tratamiento simultáneo dirigido a distintas dianas, disminuyendo la toxicidad generada por la quimioterapia. Se sugiere, además, la consolidación con trasplante autólogo de médula ósea, incluso en primera línea en pacientes de alto riesgo.

En esta paciente, el uso de regímenes más agresivos, como EPOCH, se vio limitado por el estado general y las comorbilidades mencionadas. Los efectos secundarios, como la trombopenia secundaria a etopósido, no eran compatibles con el alto riesgo hemorrágico de la paciente, por lo que se optó por utilizar CHOP e intentar la asociación de inmunoterapia con daratumumab.

De manera añadida, en el manejo de los PTLD también se ha visto como parte del tratamiento la reducción de la inmunosupresión del trasplante, en casos específicos, aunque existe riesgo de rechazo de injerto. En estos casos, se podría plantear un retrasplante en caso de remisión. En nuestra paciente, probablemente no hubiese sido posible una nueva cirugía. Paralelamente, destacar que, en los pacientes con VIH, la administración de TARc es crucial. Curiosamente se consiguió el control inmunoviroológico tras su pérdida con la administración de la TARc directamente a asas yeyunales, existiendo escasa literatura sobre la absorción de fármacos retrovirales sin utilizar el paso gástrico.

La supervivencia observada en series varía desde los 8 a los 15 meses con tratamiento y en torno a 2 meses sin tratamiento. La presencia de VIH no afecta significativamente al resultado, presentado peor pronóstico los pacientes VIH negativos o con otra condición de inmunosupresión. Las cifras de CD4 no tienen relación con la supervivencia pero sí con la progresión libre de enfermedad.^{4,17,18} Como pronóstico, se suele utilizar el Índice Pronóstico Internacional (IPI). La posibilidad, aunque baja, de remisión completa dependerá del IPI, el estadio al diagnóstico, que suele ser avanzado y el reordenamiento de MYC, entre otros, además de un índice de proliferación Ki67 mayor del 80%.¹⁹

En nuestra paciente, se retrasó el diagnóstico como puede ocurrir teniendo en cuenta su complejidad, y existieron numerosas comorbilidades que dificultaron la administración de regímenes de quimioterapia más intensos y que empeoraron la evolución clínica de la paciente. Además, el estadio era avanzado si tenemos en cuenta que la afectación dispersa visible en PET-TC inicial era probablemente debida a la neoplasia. Todo ello, condujo al resultado final descrito.

CONCLUSIONES

- El LPB constituye un reto tanto diagnóstico como terapéutico. En este caso, probablemente tanto la inmunosupresión para mantenimiento del trasplante, como la infección por VIH de larga evolución hayan tenido su papel en la aparición del cuadro.
- Es necesario seguir avanzando en la caracterización celular y las vías de señalización molecular que participan en su patogénesis, así como el estudio de los distintos escenarios inmunológicos que aumentan el riesgo de padecerlo.
- Las dianas terapéuticas se amplían progresivamente en este contexto, permitiendo terapias menos tóxicas y aumentando la efectividad del tratamiento global. Sin embargo, su infrecuencia dificulta el análisis en profundidad y comparación de grupos de riesgo tan específicos como el presentado, cobrando importancia en este ámbito el uso de nuevas terapias que aún no han sido apoyadas por ensayos clínicos y que arrojan resultados prometedores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zheng X, Gong L, Xue W, Zeng S, Xu Y, Zhang Y, et al. Kidney transplant outcomes in HIV-positive patients: a systematic review and meta-analysis. *AIDS Res Ther.* 20 de noviembre de 2019;16(1):37.
2. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia.* julio de 2022;36(7):1720-48.
3. Quinlan SC, Pfeiffer RM, Morton LM, Engels EA. Risk Factors for Early-onset and Late-onset Post-transplant Lymphoproliferative Disorder in U.S. Kidney Recipients. *Am J Hematol.* febrero de 2011;86(2):206-9.
4. Tchernonog E, Faurie P, Coppo P, Monjanel H, Bonnet A, Algarte Génin M, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of plasmablastic lymphoma patients: analysis of 135 patients from the LYSA group. *Ann Oncol.* abril de 2017;28(4):843-8.
5. Cockfield SM. Identifying the patient at risk for post-transplant lymphoproliferative disorder. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* junio de 2001;3(2):70-8.
6. Bustami RT, Ojo AO, Wolfe RA, Merion RM, Bennett WM, McDiarmid SV, et al. Immunosuppression and the Risk of Post-Transplant Malignancy Among Cadaveric First Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant.* enero de 2004;4(1):87-93.
7. Leeman-Neill RJ, Soderquist CR, Montanari F, Raciti P, Park D, Radeski D, et al. Phenogenomic heterogeneity of post-transplant plasmablastic lymphomas. *Haematologica.* 3 de diciembre de 2020;107(1):201-10.
8. Morscio J, Dierickx D, Nijs J, Verhoef G, Bittoun E, Vanoeteren X, et al. Clinicopathologic Comparison of Plasmablastic Lymphoma in HIV-positive, Immunocompetent, and Posttransplant Patients: Single-center Series of 25 Cases and Meta-analysis of 277 Reported Cases. *Am J Surg Pathol.* julio de 2014;38(7):875-86.
9. Ergisi M. Post-transplant lymphoproliferative disorders following kidney transplantation: A literature review with updates on risk factors, prognostic indices, screening strategies, treatment and analysis of donor type. *Transplant Rev.* 2024;
10. Lopez A, Abrisqueta P. Plasmablastic lymphoma: current perspectives. *Blood Lymphat Cancer Targets Ther.* octubre de 2018;Volume 8:63-70.
11. Choudhuri J, Pan Z, Yuan J, Chen M, Wu X, Zheng G, et al. CD138 Plasmablastic Lymphoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2023;147.
12. Bibas M. Plasmablastic Lymphoma. A State-of-the-Art Review: Part 2-Focus on therapy. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 29 de febrero de 2024;16(1):e2024015.
13. Ryu YK, Ricker EC, Soderquist CR, Francescone MA, Lipsky AH, Amengual JE. Targeting CD38 with Daratumumab Plus Chemotherapy for Patients with Advanced-Stage Plasmablastoid Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Med.* 22 de agosto de 2022;11(16):4928.
14. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: B-Cell Lymphomas. NCCN 2024. 18 de enero de 2024;(Versión 1).
15. Al-Malki MM, Castillo JJ, Sloan JM, Re A. Hematopoietic cell transplantation for plasmablastic lymphoma: a review. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* diciembre de 2014;20(12):1877-84.
16. Robak P, Robak T. Bortezomib for the Treatment of Hematologic Malignancies: 15 Years Later. *Drugs RD.* junio de 2019;19(2):73-92.
17. Castillo JJ, Bibas M, Miranda RN. The biology and treatment of plasmablastic lymphoma. *Blood.* 9 de abril de 2015;125(15):2323-30.
18. Zimmermann H, Oschlies I, Fink S, Pott C, Neumayer HH, Lehmkuhl H, et al. Plasmablastic Posttransplant Lymphoma: Cytogenetic Aberrations and Lack of Epstein-Barr Virus Association Linked With Poor Outcome in the Prospective German Posttransplant Lymphoproliferative Disorder Registry. *Transplantation.* 15 de marzo de 2012;93(5):543-50.
19. Castillo JJ, Furman M, Beltrán BE, Bibas M, Bower M, Chen W, et al. Human immunodeficiency virus-associated plasmablastic lymphoma: poor prognosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Cancer.* 1 de noviembre de 2012;118(21):5270-7.

INFECCIÓN URINARIA ATÍPICA EN UNA RECEPTORA DE TRASPLANTE RENO-PANCREÁTICO. MÁS ALLÁ DE LA HEGEMONÍA BACTERIANA

Escudero-Saiz V.J., Cacho J., Herceda A., Ventura P., Bodro M.

Palabras clave: adenovirus, cistitis hemorrágica, trasplante reno-páncreas.

PRESENTACIÓN

Las infecciones virales más frecuentemente asociadas con el trasplante renal (TR) son las secundarias a Citomegalovirus (CMV), virus Epstein-Barr (VEB), virus BK (VBK) y el virus John-Cunningham (VJC), debido a la potencial gravedad de sus infecciones, así como su alta prevalencia en población inmuno-competente con reactivaciones o primoinfecciones en estados de inmunosupresión como el TR, siendo los primeros 6 meses del postrasplante el periodo de mayor riesgo para su desarrollo.¹ Por ello, los tratamientos profilácticos establecidos según el riesgo del receptor suelen administrarse durante los primeros meses del postrasplante.² Presentamos el caso de una paciente trasplantada renopáncreas que desarrolla, a los 7 meses del trasplante, clínica de infección respiratoria de vías bajas añadido a hematuria macroscópica y fiebre persistente de 3 semanas de evolución, motivo por el que consulta.

CASO CLÍNICO

Mujer de 57 años, receptora de un primer trasplante reno-pancreático, en Junio/2023, secundario a una diabetes mellitus tipo-1 con nefropatía diabética en situación de pre-díalisis. La inmunosupresión de inducción fue con anticuerpos anti-linfocitarios junto con un mantenimiento con tacrolimus, ácido micofenólico (MPA) y corticoides. La evolución fue favorable con una creatinina nadir de 0.91mg/dL, concentraciones séricas de amilasa y lipasa normales y normoglucemias.

Ingresa, 7 meses después, por síndrome febril junto con sintomatología respiratoria de un mes de evolución, asociado a hematuria macroscópica que se añade 4 días después del inicio de síntomas. Diez días antes de su ingreso, la paciente acude para realización de una biopsia del injerto pancreática donde se evidencia una hematuria >200 hematíes/campo sin bacteriuria, con nitritos negativos, ausencia de alteraciones urétero-vesicales en la ecografía y con cargas virales indetectables para CMV y VBK. A la **exploración física** en Urgencias se objetiva fiebre de 38,5°C y tendencia a hipotensión arterial con PAM>65 mmHg. Los análisis sanguíneos evidencian elevación de reactantes de fase aguda (RFA) con una proteína-C-reactiva de 14 mg/dL con bicitopenia asociada (leucopenia 2.120×10^6 con 1.530×10^6 neutrófilos y 200×10^6 linfocitos; anemia normocítica-normocrómica con hemoglobina 9.7 g/dL [previa 11g/dL]), deterioro de la función renal hasta Cr 1,7mg/dL y función pancreática estable. Radiografía de tórax sin infiltrados o consolidaciones evidentes.

Ante la orientación de una fiebre de foco no filiado, con probable viriasis respiratoria con sobreinfección bacteriana, se inicia cobertura antibiótica empírica con meropenem y se mantiene profilaxis con trimetoprim/sulfametoxazol, dado la linfopenia mantenida. Como parte del estudio, se solicitan hemocultivos (x3), urinocultivo (x3), cultivo de esputo, antigenurias para *Legionella* y *S. pneumoniae*, PCR de frotis nasofaríngeo para SARS-CoV-2, VRS e *Influenzavirus* A y B, así como determinación de beta-glucano y galactomanano sérico y serologías frente leishmaniasis, con resultados negativos. Se añade al tratamiento un estimulador de colonias de granulocitos humanos, con buena respuesta.

Ante la ausencia de hallazgos microbiológicos y persistencia de picos febriles nocturnos, se amplió el estudio con una tomografía computerizada toracoabdominal que muestra un tromboembolismo

1. INFECCIÓN EN PACIENTE SOMETIDO A TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

pulmonar subsegmentario, en lóbulo superior derecho incidental y bronquiectasias cilíndricas difusas-quísticas, en lóbulo inferior izquierdo junto con leve esplenomegalia (12 cm) e hipodensidades triangulares corticales y parcheadas del injerto renal sugestivas de nefritis. Como diagnósticos diferenciales del síndrome febril, se plantean la leishmaniasis visceral (esplenomegalia, bicitopenia y factor de riesgo epidemiológico) y cistitis hemorrágica (nefritis, hematuria con anemia y viriasis). Así, ampliamos la PCR sanguínea para VEB, VHS-1 y 2, adenovirus, enterovirus, parvovirus B19, VBK; y PCR de muestra respiratoria para virus respiratorios ampliados (H1N1pdm2009, H3N2, Influenzavirus A y B, VRS, Virus sincitial A y B, enterovirus, parainfluenzavirus (1-4), adenovirus, metapneumovirus humano, coronavirus, bocavirus y rinovirus), antígeno sérico de *Cryptococcus neoformans* y un aspirado de médula ósea sin hallazgos destacables y resultados microbiológicos negativos, excepto la positividad para la PCR sanguínea de adenovirus con 440.017 c/mL y su presencia en orina a título de 5.071.409 c/mL.

Ante la confirmación de una cistitis hemorrágica secundaria a adenovirus, se plantea el posible tratamiento con cidofovir endovenoso pero, dada la nefrotoxicidad secundaria, se decide biterapia inmunosupresora con suspensión del MPA y administración de dosis única de cidofovir 200 mg intravesical. Tras el tratamiento, la paciente presenta evolución correcta, un control al mes con viremia negativa y copias en orina de 22.087 c/mL. Dada la mejoría de la viremia y al tratarse de una paciente trasplantada reciente, se reinicia MPA a dosis bajas (180mg/12h) con persistente descenso de la viruria hasta 13.177 c/mL. En consonancia con el descenso de la carga viral, presenta resolución de las series hematológicas afectadas y normalización de la función renal, junto con desaparición de la fiebre y la hematuria. Debido a la alteración de la coagulación inicial junto el tratamiento anticoagulante por el tromboembolismo pulmonar, así como la posterior mejoría de la función del injerto renal, no se pudo realizar biopsia del injerto para confirmar la posible presencia de nefritis tubulointersticial secundaria al adenovirus.

ADENOVIRUS

Los adenovirus son virus DNA de doble cadena, sin envoltura, divididos en 7 especies (A-G) según características estructurales, genéticas y clínicas³ (Tabla 1). Su infección es más frecuente en la infancia, y en los adultos se relaciona con hacinamientos o estados de inmunosupresión mediante distintas vías de transmisión (ej.: inhalación aerosoles, contacto con mucosas, fecal-oral o contacto con tejidos o sangre infectada).⁴ Es posible la infección latente en tejido linfopitelial, sistema gastrointestinal y parénquima renal.⁵ La gravedad de la infección ha sido descrita más frecuentemente en receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) y de órgano sólido (TOS).⁴ Los factores de riesgo incluyen el trasplante de intestino e hígado, receptores pediátricos, inducción con anticuerpos anti-linfocitarios y diferencias serológicas entre donante/receptor (positivo/negativo).⁶

La incidencia de viremia asintomática en el primer año del TR es del 4.1-6.5%, con un 10% de enfermedad invasiva secundaria.⁴ La gravedad se ha relacionado con la presencia multiorgánica del virus, su detección en el primer mes postrasplante, la viremia persistente y la alta carga viral.⁷ Generalmente, la clínica corresponde con el órgano trasplantado, a excepción del TR, donde la cistitis hemorrágica (CH) es la principal afectación.⁴ Los síntomas de la CH consisten en fiebre, hematuria y síndrome miccional; mimetizando una ITU,⁴ pudiendo progresar y afectar al injerto produciendo disfunción de éste, observando una nefritis intersticial granulomatosa en la biopsia.⁸

El diagnóstico consiste en la evidencia del DNA viral mediante PCR sobre muestras del órgano afecto (bien secreciones bien tejido) correlacionada con la clínica y, si hubiera, la histopatología, siendo ésta última el "gold-standard".⁷

El tratamiento se basa en medidas de soporte y reducción de la inmunosupresión, al igual que en otras infecciones víricas (ej.: VBK, VJC),⁷ sin recomendaciones respecto qué fármaco reducir.^{4,7} No existen ensayos clínicos aleatorizados que respalden el uso de antivirales (cidofovir y ribavirina) en las infecciones por adenovirus, existiendo únicamente series de casos reportados en la literatura.^{7,9} Las guías americanas recomiendan, con la evidencia existente, el uso preferente de cidofovir como

Especie	Serotipo	Afectación clínica
A	12, 18, 31, 61	Sistema gastrointestinal
B	3, 7, 11, 14, 16, 21, 34, 35, 50, 55, 66, 68, 76-79	Sistema respiratorio y urinario
C	1, 2, 5, 6, 57, 89	Sistema respiratorio
D	8-10, 13, 15, 17, 19, 20, 22-30, 32, 33, 36-39, 42-49, 51, 53, 54, 56, 58, 59, 60, 63, 64, 65, 67, 69-75, 80-88, 90-1038	Sistema ocular y gastrointestinal
E	4	Sistema respiratorio
F	40, 41	Sistema gastrointestinal
G	52	Sistema gastrointestinal

Tabla 1. Infecciones asociadas con las distintas especies y serotipos de adenovirus.

Adaptada de Al-Heeti *et al.*¹²

antiviral de primera elección en los casos graves, resistentes o diseminados; junto con expansión volumétrica previa y, tras el tratamiento, para reducir la nefrotoxicidad del mismo.⁷ Debido al papel de la inmunidad celular como principal actor en la inmunidad frente a infecciones virales, la terapia celular mediante infusiones de linfocitos T específicos frente adenovirus o multi-virus se encuentra en desarrollo en TPH,¹⁰ sin datos hasta la fecha en TOS.⁷

DISCUSIÓN

Las infecciones son la complicación más frecuente tras el TR,¹¹ siendo la inmunosupresión uno de los factores de riesgo más importantes para su desarrollo. Suponen entre 15-20% de la mortalidad en el TR.¹² Se clasifican según la cronología de su aparición:²

- ✱ En el primer mes del postrasplante son predominantes las infecciones nosocomiales derivadas de la intervención quirúrgica, del donante o preexistentes en el receptor.
- ✱ Posteriormente, hasta el 12º mes del TR, surgen las infecciones oportunistas, infecciones latentes y/o recidivas.
- ✱ Finalmente, después del primer año, predominan las infecciones adquiridas en la comunidad.²

Las infecciones del tracto urinario (ITU) son las más frecuentes en el TR con una prevalencia de hasta el 80% en el primer año postrasplante.¹³ Se definen como la presencia de bacteriuria significativa ($>10^5$ unidades formadores de colonias/mL de orina espontánea) junto con síntomas miccionales. Los factores de riesgo para su desarrollo incluyen el sexo femenino, edad avanzada, uso de sondas vesicales durante largo tiempo, episodios de rechazo agudo y donantes cadavéricos.¹⁴ Los gérmenes más comúnmente responsables son las bacterias, aunque gérmenes fúngicos o micobacterias también pueden causarlas.¹³

Respecto a las infecciones virales, como ya indicamos, las más frecuentemente asociadas con el TR son las secundarias al Citomegalovirus (CMV), virus Epstein-Barr (VEB), virus BK (VBK) y el virus John-Cunningham (VJC); debido a la potencial gravedad de sus infecciones, así como su alta prevalencia en población inmunocompetente con reactivaciones o primoinfecciones en estados de inmunosupresión como el TR, siendo los primeros 6 meses del postrasplante el periodo de mayor riesgo para su desarrollo.¹

Por ello, los tratamientos profilácticos establecidos según el riesgo del receptor, suelen administrarse durante los primeros meses del postrasplante.² Otros virus comunitarios, como el virus influenza, metapneumovirus, virus respiratorio sincitial (VRS), rinovirus, parainfluenza y adenovirus; suelen provocar cuadros respiratorios, aunque también pueden afectar a otros órganos.¹⁵

CONCLUSIONES

- ⊗ Patología poco frecuente, con una presentación clínica inespecífica, lo cual hace que se atrase el diagnóstico y con ello el tratamiento.
- ⊗ Es importante tener esta entidad en cuenta en pacientes inmunodeprimidos cuando presenten clínica viriásica asociada a hematuria no explicada por otra causa.
- ⊗ No existen terapias dirigidas aprobadas de momento; basando el tratamiento principalmente en la reducción de la inmunosupresión, como estímulo del sistema inmune para el aclaramiento del adenovirus. El cidofovir es una opción de tratamiento, sin embargo, en nuestros pacientes, debido a la nefrotoxicidad que presenta se debe administrar con precaución.
- ⊗ Debemos plantear nuevos tratamientos en el futuro, como por ejemplo el desarrollo de la terapia celular específicamente dirigida frente al adenovirus, que podría ser una opción de tratamiento para pacientes con mala evolución y libre de nefrotoxicidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pullerits K, Garland S, Rengarajan S, Guiver M, Chinnadurai R, Middleton RJ, et al. Kidney Transplant-Associated Viral Infection Rates and Outcomes in a Single-Centre Cohort. *Viruses*. 2022;14(11):1–16.
2. Fishman JA. Infection in Organ Transplantation. *Am J Transplant [Internet]*. 2017;17(4):856–79. Available from: <https://doi.org/10.1111/ajt.14208>
3. Lion T. Adenovirus infections in immunocompetent and immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(3):441–62.
4. Al-Heiti OM, Cathro HP, Ison MG. Adenovirus Infection and Transplantation. *Transplantation*. 2022;106(5):920–7.
5. Dailey Barnes NJM, Ragoonanan D, Aboulhosn A. Adenovirus infection and disease in recipients of hematopoietic cell transplantation. *Curr Opin Infect Dis*. 2019 Dec;32(6):591–600.
6. Florescu MC, Miles CD, Florescu DF. What do we know about adenovirus in renal transplantation? *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(8):2003–10.
7. Florescu DF, Schaenman JM. Adenovirus in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9):1–8.
8. Veer M, Abdulmassih R, Como J, Min Z, Bhanot N. Adenoviral nephritis in a renal transplant recipient: Case report and literature review. *Transpl Infect Dis*. 2017;19(4):1–5.
9. Lenaerts L, Naesens L. Antiviral therapy for adenovirus infections. *Antiviral Res*. 2006 Sep;71(2–3):172–80.
10. Kaeuferle T, Krauss R, Blaeschke F, Willier S, Feuchtinger T. Strategies of adoptive T-cell transfer to treat refractory viral infections post allogeneic stem cell transplantation. *J Hematol Oncol*. 2019;12(1):1–10.
11. Agrawal A, Ison MG, Danziger-Isakov L. Long-Term Infectious Complications of Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022 Feb;17(2):286–95.
12. Thongprayoon C, Hansrivijit P, Leeaphorn N, Acharya P, Torres-Ortiz A, Kaewput W, et al. Recent advances and clinical outcomes of kidney transplantation. *J Clin Med*. 2020;9(4).
13. Hollyer I, Ison MG. The challenge of urinary tract infections in renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis an Off J Transplant Soc*. 2018 Apr;20(2):e12828.
14. Wu X, Dong Y, Liu Y, Li Y, Sun Y, Wang J, et al. The prevalence and predictive factors of urinary tract infection in patients undergoing renal transplantation: A meta-analysis. *Am J Infect Control*. 2016 Nov;44(11):1261–8.
15. Hawkinson DJ, Ison MG. Respiratory Viruses: Influenza, RSV, and Adenovirus in Kidney Transplantation. *Semin Nephrol [Internet]*. 2016;36(5):417–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semnephrol.2016.05.018>

INFECCIÓN EN EL POSTOPERATORIO DE TRASPLANTE DE HÍGADO: MÁS ALLÁ DE LAS TERAPIAS CONVENCIONALES

García-Bravo J.A., Fernandez-Yunuera A., Veintimilla C., Muñoz García P., Valerio Minero M.

Palabras clave: infección por CMV, CMV refractario/resistente, maribavir.

PRESENTACIÓN

El tratamiento efectivo de la infección refractaria por Citomegalovirus (CMV), en pacientes recién trasplantados, representa un desafío clínico significativo. En este contexto, el maribavir, un inhibidor de la proteína quinasa UL97, emerge como una opción terapéutica prometedora. Su mecanismo de acción único y su perfil de seguridad lo hacen especialmente atractivo en casos de resistencia o intolerancia a otras terapias antivirales estándar.

En este caso clínico, exponemos el uso exitoso del maribavir en una paciente trasplantada de hígado con infección refractaria por CMV. Además, discutimos las consideraciones clave en el manejo de esta complicación postrasplante y revisamos la evidencia actual que respalda el papel del maribavir como una alternativa terapéutica eficaz en esta población de pacientes.

CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer de 53 años diagnosticada, en 2021, de cirrosis hepática con datos de hipertensión portal y varices esofágicas, en relación con colangitis biliar primaria y consumo de alcohol crónico, actualmente abstinentes. Desde entonces, inició seguimiento en las consultas de hepatología y se incluyó en lista de espera para trasplante.

La paciente ingresó el 21 de diciembre de 2023 para trasplante hepático de donante en asistolia, controlada con oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO). Seguidamente, se inició tratamiento inmunosupresor con esteroides y tacrolimus así como, tratamiento profiláctico con cefazolina, Septrim® Forte y anidulafungina, por hepatoyeyunostomía. No precisó profilaxis antiviral. En la **Tabla 1**, se recoge la serología más destacable del donante y receptor.

En los primeros días postrasplante, la paciente comenzó de forma aguda con empeoramiento inespecífico del estado general, asociado a alteración de la bioquímica hepática (GGT 988 U/L, FA 1241 U/L, BT 34 mg/dL) y elevación de los reactantes de fase aguda en la analítica con proteína C reactiva de 235 mg/L. Ante la sospecha de posible origen infeccioso, se extrajeron hemocultivos diferenciales sin fiebre de catéter venoso central y punción periférica, junto con una analítica que incluía serologías para virus hepatotrópos y PCR para CMV. Simultáneamente, se inició de forma empírica tratamiento antibiótico con meropenem 1g/8h intravenoso (iv). Además, para descartar posibles complicaciones, en relación con la cirugía reciente que pudiese explicar los síntomas de la paciente, se realizó de urgencias un TC abdominopélvico. Sin embargo, los resultados de los hemocultivos, las serologías virales postrasplante y la PCR de CMV fueron todos negativos. Asimismo, en el TC de Urgencias, no se evidenciaron complicaciones del injerto hepático, objetivándose una vía biliar no dilatada.

Por todo ello, se programó una biopsia hepática en las 24 horas siguientes al inicio del cuadro clínico, diagnosticándose disfunción aguda grave colestásico del injerto compatible con rechazo celular agudo. Por lo que se intensificó el tratamiento inmunosupresor mediante la administración de bolos de metilprednisolona y la adición de micofenolato y timoglobulina.

Durante los días siguientes, se llevó a cabo un seguimiento estrecho mediante la realización de pruebas diagnósticas encaminadas a valorar la respuesta al tratamiento instaurado y a la aparición de complicaciones, incluyendo las de etiología infecciosa.

1. INFECCIÓN EN PACIENTE SOMETIDO A TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

	Donante	Receptor
Hepatitis B	HBcAg negativo HBsAg negativo	HBc negativo
Hepatitis C	HVCaC negativo	HVCaC negativo
Citomegalovirus	IgG positivo	IgG positivo
VIH	Negativo	Negativo
Tuberculosis		Quantiferón negativo

Tabla 1. Serología del donante y receptor. VIH: virus de la inmunodeficiencia humana. Elaboración propia.

El 8 de enero, día +18 postrasplante, se objetivó reactivación del CMV con carga viral en sangre de 742 UI/mL. Por lo que, sus médicos tratantes iniciaron tratamiento anticipado con ganciclovir 125 mg/24h iv ajustado a la función renal de la paciente.

Inicialmente, presentó buena evolución con disminución de la viremia en la analítica de control a la semana de iniciar ganciclovir. Sin embargo, tras dos semanas de tratamiento, se observó neutropenia (neutrófilos 1.100 mm³) y un aumento de la carga viral (PCR CMV 4.575 UI/mL). Motivo por el cual consultaron con el Servicio de Microbiología.

Ante una infección por CMV refractaria a tratamiento y toxicidad hematológica por ganciclovir, el equipo de Enfermedades Infecciosas, tras comprobar la correcta dosificación del fármaco y ante la imposibilidad de disminuir la terapia inmunosupresora por el rechazo del injerto, suspendió el tratamiento con ganciclovir e inició maribavir 400 mg/12h vía oral. Además, recomendó el tratamiento con inmunoglobulina específica frente a CMV (Megalotect®) por hipogammaglobulinemia. Pero, al no estar financiada para el trasplante hepático, se decidió observar la evolución con el nuevo tratamiento antiviral y valorar el uso de inmunoglobulina no específica como terapia complementaria.

Nuestra paciente presentó buena tolerancia a maribavir, con descenso progresivo de la carga viral para CMV en sangre en los controles analíticos seriados; y mejoría de la neutropenia hasta la normalización de la cifra de neutrófilos. En la **Figura 1**, se muestra la evolución temporal de los niveles de carga viral y neutrófilos.

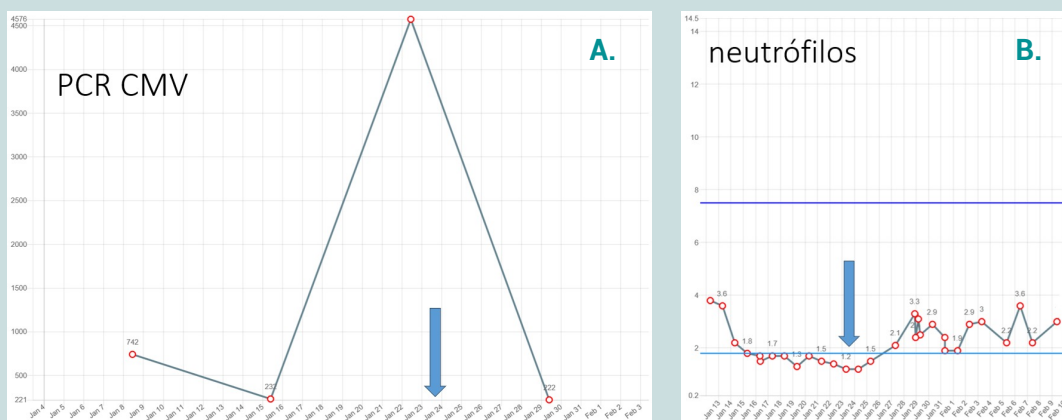
Tras obtener resultados negativos en dos PCR para CMV realizadas con una separación de una semana, se tomó la decisión de cambiar a valganciclovir 900 mg al día. Este cambio se implementó como parte del tratamiento de profilaxis secundaria para CMV, después de 16 días de haber iniciado el tratamiento con maribavir.

Actualmente, nuestra paciente continúa sin datos de infección por CMV. Pero ante la situación del rechazo agudo del injerto refractario a tratamiento, se ha programado para nuevo trasplante hepático.

CITOMEGALOVIRUS Y MARIBAVIR

La infección por Citomegalovirus se asocia a una importante morbilidad y a un resultado clínico desfavorable en los pacientes receptores de trasplantes. Por este motivo, a pesar de que no se presente viremia muy elevada, se debe iniciar un tratamiento anticipado para CMV, dado el riesgo, además, de rechazo agudo del injerto.

La resistencia clínica a los fármacos clásicos utilizados contra el CMV (ganciclovir, valganciclovir, foscarnet y las combinaciones de éstos), descrita hasta en el 14% de los receptores de trasplantes,¹ y la aparición de acontecimientos adversos inaceptables, pueden hacer que los médicos responsables de estos pacientes tengan que afrontar situaciones complejas.



A. Gráfica en la que se muestra la disminución de la carga viral tras el inicio del tratamiento con maribavir. En el eje horizontal de la gráfica se refleja el tiempo, expresado en días del mes. En el eje vertical se reflejan los valores de la PCR de CMV, expresado en UI/mL. La flecha azul indica el día de inicio del tratamiento con maribavir.

B. Gráfica en la que se muestra el aumento de los neutrófilos tras el inicio del tratamiento con maribavir. En el eje horizontal de la gráfica se refleja el tiempo, expresado en días del mes. En el eje vertical se reflejan los niveles de neutrófilos, expresado en $10^3/\text{mm}^3$. La flecha azul indica el día de inicio del maribavir.

Figura 1. Evolución de la carga viral y de las cifras de neutrófilos tras el inicio de la terapia antiviral con Maribavir. Elaboración propia.

La enfermedad por Citomegalovirus refractaria a tratamiento se define como el aumento de la carga viral $\geq 1 \log_{10}$ tras, al menos, dos semanas de terapia antiviral adecuada (Figura 2).² En una revisión sistemática reciente, la incidencia de infección refractaria por CMV con o sin resistencias a antivirales en España, osciló entre el 3 y el 10% en estudios con receptores de TOS.³ En estas situaciones de fracaso del tratamiento, se podría valorar la reducción del tratamiento inmunosupresor a las dosis más bajas compatibles con la supervivencia del injerto, considerar el uso de IgG hiperinmune, la realización de pruebas de resistencias, el tratamiento con células T adoptivas específicas para CMV o el uso de nuevos fármacos antivirales como el maribavir.⁴

Maribavir, fue aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) de EE. UU., en noviembre de 2021, para el tratamiento de la infección/enfermedad por Citomegalovirus refractaria al tratamiento con ganciclovir, valganciclovir, cidofovir o foscarnet (con o sin resistencia genotípica) en pacientes adultos que se han sometido a un trasplante de células madre hematopoyéticas (TPH) o a un trasplante de órganos sólidos (TOS). Es un ribósido de bencimidazol oral con actividad anti-CMV multimodal potente y selectiva. A diferencia de los agentes anti-CMV tradicionales que inhiben la ADN polimerasa del CMV el maribavir inhibe la proteína quinasa UL97 y sus sustratos naturales, impidiendo así la replicación, la encapsidación y la salida nuclear del ADN del CMV. Este mecanismo alternativo confiere actividad *in vivo* e *in vitro* contra cepas de CMV que son resistentes a los agentes anti-CMV antes mencionados.^{1,2,5}

1. INFECCIÓN EN PACIENTE SOMETIDO A TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

DEFINICIONES CMV RR	FACTORES DE RIESGO CMV RR			
Infección refractaria probable de CMV. Virus persistente después de ≥ 2 semanas de terapia antiviral dosificada adecuadamente.		Tratamiento antiviral prolongado		Tipo de trasplante
Infección refractaria de CMV. Viremia por CMV que aumenta $\geq 1 \log_{10}$ en sangre o suero tras 2 semanas de terapia antiviral adecuada.		Poca absorción o conversión del fármaco		Infección recurrente
Resistencia a fármacos anti-virales. Alteración genética viral de los genes UL97, UL54, UL27, UL51, UL56 y UL89, que disminuye la susceptibilidad a uno o más medicamentos anti-CMV.		Exposición antiviral previa		Terapia inmunosupresora

Figura 2. Factores de riesgo y definiciones de infecciones por CMV resistentes y refractarias basadas en las definiciones publicadas por el Grupo de Trabajo del Foro de Desarrollo de Fármacos contra el *Citomegalovirus*. RR, resistente o refractario; CMV: Citomegalovirus.²

Este nuevo antiviral ha estado en desarrollo durante muchos años. Los primeros ensayos de profilaxis en TPH y receptores de trasplantes de hígado, no lograron demostrar eficacia, probablemente porque la dosis seleccionada, 100 mg dos veces al día, era demasiado baja.⁶

Esto, y la toxicidad de otros agentes disponibles para el CMV refractario o resistente (RR), impulsó la realización de un ensayo de fase 2 de 3 regímenes de dosificación para maribavir (400, 800 y 1200 mg, dos veces al día) entre receptores de TOS y TPH. Este estudio demostró la eliminación de la ADNemia por CMV a las 6 semanas de tratamiento en el 70%, 63% y 68%, respectivamente.⁷

En un ensayo de fase 3 que incluyó a 352 receptores de TOS y TPH, se comparó maribavir con la terapia asignada por el investigador (IAT), que podía incluir ganciclovir, valganciclovir, foscarnet, cidofovir o combinaciones de éstos. El criterio principal, la eliminación confirmada del ADN de CMV al final de la semana 8, se logró en un 55,7% con maribavir, frente a un 23,9% con IAT ($p > 0,001$). Además, el criterio secundario, la combinación de eliminación del ADN de CMV y control de síntomas hasta la semana 16, se alcanzó en un 18,7% con maribavir, frente a un 10,3% con IAT.⁸ Un segundo ensayo aleatorizado, doble ciego de fase 3 (ensayo AURORA), comparó maribavir con valganciclovir para la ADNemia asintomática por CMV, con resultados preliminares que sugieren utilidad en pacientes no refractarios.⁹

Por otra parte, maribavir también ofrece un perfil de seguridad más favorable en relación con los efectos secundarios limitantes de la dosis de las terapias anti-CMV disponibles anteriormente (mielosupresión con ganciclovir y nefrotoxicidad con cidofovir y foscarnet). No tiene toxicidad renal, hematológica o hepática significativa; siendo la disgeusia su efecto adverso más común.^{8,10}

A pesar de todo lo mencionado anteriormente, persisten preguntas sobre su uso óptimo, especialmente en pacientes con carga viral alta y el riesgo de recurrencia. Se plantea la posibilidad de utilizar otros agentes inicialmente en casos de carga viral elevada y cambiar a maribavir después. La profilaxis secundaria y la terapia combinada también están en consideración, y la resistencia al fármaco es una preocupación importante, con casos documentados de mutaciones que confieren resistencia.^{4,11}

Maribavir tiene menor toxicidad que otros agentes para el CMV RR y supone un avance importante en el tratamiento de esta entidad. Sin embargo, todavía tenemos mucho que aprender sobre cómo optimizar su uso y prevenir recurrencias y resistencias.

DISCUSIÓN

En nuestro caso, no se llevaron a cabo pruebas de resistencia y, lamentablemente, no fue viable reducir el tratamiento inmunosupresor en nuestra paciente debido al rechazo agudo del injerto. Después de verificar la correcta dosificación del ganciclovir administrado, se tomó la decisión de cambiar a tratamiento con maribavir a una dosis de 400 mg cada 12 horas por vía oral. Además, se recomendó la administración de inmunoglobulina específica contra el CMV (Megalotect®) debido a la presencia de hipogammaglobulinemia.

En relación con maribavir, la paciente presentó buena tolerabilidad y no desarrolló ningún efecto adverso.

CONCLUSIONES

- ❖ La dinámica entre la inmunosupresión y la vulnerabilidad a infecciones oportunistas en los receptores de trasplantes de órganos sólidos, es muy compleja. Es importante abordar y mitigar este riesgo en la atención clínica temprana.
- ❖ La infección por Citomegalovirus refractaria al tratamiento se asocia a una importante morbilidad y a un resultado clínico desfavorable en los pacientes receptores de trasplantes.
- ❖ En estas situaciones, se podría valorar la reducción del tratamiento inmunosupresor a las dosis más bajas compatibles con la supervivencia del injerto, considerar el uso de IgG hiperinmune, la realización de pruebas de resistencias, el tratamiento con células T adoptivas específicas para CMV, o el uso de nuevos fármacos antivirales como el maribavir.

BIBLIOGRAFÍA

1. Halpern-Cohen V, Blumberg EA. New perspectives on antimicrobial agents: Maribavir. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2022 [citado el 5 de marzo de 2024];66(9). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/aac.02405-21>
2. Khawaja F, Spallone A, Kotton CN, Chemaly RF. Cytomegalovirus infection in transplant recipients: newly approved additions to our armamentarium. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2023;29(1):44–50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2022.07.001>
3. Aguado JM, Navarro D, Montoto C, Yébenes M, de Castro-Orós I. Incidence of refractory CMV infection with or without antiviral resistance in Spain: A systematic literature review. *Transplant Rev (Orlando)* [Internet]. 2024 [citado el 5 de marzo de 2024];38(1):100804. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37949797/>
4. Walti CS, Khanna N, Avery RK, Helanterä I. New treatment options for refractory/resistant CMV infection. *Transpl Int* [Internet]. 2023 [citado el 5 de marzo de 2024];36. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/ti.2023.11785>
5. Sun K, Fournier M, Sundberg AK, Song IH. Maribavir: Mechanism of action, clinical, and translational science. *Clin Transl Sci* [Internet]. 2024 [citado el 5 de marzo de 2024];17(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/cts.13696>
6. Marty FM, Boeckh M. Maribavir and human cytomegalovirus—what happened in the clinical trials and why might the drug have failed? *Curr Opin Virol* [Internet]. 2011 [citado el 5 de marzo de 2024];1(6):555–62. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22440913/>

1. INFECCIÓN EN PACIENTE SOMETIDO A TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

7. Papanicolaou GA, Silveira FP, Langston AA, Pereira MR, Avery RK, Uknis M, et al. Maribavir for refractory or resistant Cytomegalovirus infections in hematopoietic-cell or solid-organ transplant recipients: A randomized, dose-ranging, double-blind, phase 2 study. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2019 [citado el 5 de marzo de 2024];68(8):1255–64. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciy706>
8. Avery RK, Alain S, Alexander BD, Blumberg EA, Chemaly RF, Cordonnier C, et al. Maribavir for refractory Cytomegalovirus infections with or without resistance post-transplant: Results from a phase 3 randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2022 [citado el 5 de marzo de 2024];75(4):690–701. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciab988>
9. Clinicaltrials.gov [Internet]. Clinicaltrials.gov. [citado el 10 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02927067>
10. Gandhi RG, Kotton CN. Evaluating the safety of maribavir for the treatment of Cytomegalovirus. *Ther Clin Risk Manag* [Internet]. 2022 [citado el 5 de marzo de 2024];18:223–32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/tcrm.s303052>
11. Kotton CN, Kamar N. New insights on CMV management in solid organ transplant patients: Prevention, treatment, and management of resistant/refractory disease. *Infect Dis Ther* [Internet]. 2023 [citado el 5 de marzo de 2024];12(2):333–42. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40121-022-00746-1>

d. Infección parasitaria

PACIENTE TRASPLANTADO CON CITOPENIAS. UN DESAFÍO DIAGNÓSTICO Y DE MANEJO

Blanes Hernández R., Tacias Pitarch M., Montero Alonso M., Calabuig Muñoz E., Salavert Lletí M.

Palabras clave: trasplante pulmonar, Leishmaniasis visceral, pancitopenia.

PRESENTACIÓN

El estudio pretrasplante y la utilización de profilaxis específicas son fundamentales para la prevención y sospecha de las infecciones más prevalentes. Sin embargo, todavía en el momento actual, la sensibilidad de muchas pruebas es baja y no existe evidencia de las pautas de elección en determinadas situaciones poco frecuentes, lo que dificulta el manejo de estos pacientes.

El caso que presentamos de un paciente con trasplante bipulmonar con pancitopenia cuyo diagnóstico fue el de leishmaniasis visceral, tiene diferentes aspectos que hacen interesante su revisión.

Por un lado, la dificultad de manejo y, por otro, la afectación renal de la leishmaniasis visceral, poco frecuente en el paciente inmunocompetente.

CASO CLÍNICO

Varón de 66 años, español, trasplantado bipulmonar en diciembre 2022 por EPOC tipo enfisema grave e hipertensión pulmonar grave secundaria, que ingresa en la Unidad de Trasplante Pulmonar en mayo de 2023, por cuadro de febrícula y deterioro inespecífico de unos 10 días de evolución, sin focalidad infecciosa por aparatos. En las 48 horas previas al ingreso, presenta fiebre de hasta 38°C, sin tiritona. A su ingreso, hemodinámicamente estable y eupneico en reposo, con SPO₂ mantenida a aire ambiente.

Como otros antecedentes, presentaba una hiperplasia benigna de próstata, en seguimiento por Urología y en tratamiento.

En la evolución de los primeros meses postrasplante, había presentado múltiples complicaciones como: rechazo celular agudo de bajo grado tratado con bolos de corticoides a finales de diciembre 2023, deterioro de función renal por nefropatía, por anticalcineurínicos con posterior recuperación con filtrado glomerular (FG) en torno a 45 mL/min, hipogammaglobulinemia, suplementada con inmunoglobulinas (Ig) iv y cuadro de aspergilosis pulmonar por *Aspergillus fumigatus*, diagnosticado mediante toma de muestras por broncoscopia a finales de marzo 2023, con antígeno galactomanano positivo (3,5 en lateral flow y 1,7 en quimioluminiscencia), en tratamiento con isavuconazol y con TC torácico de control, en abril, ya sin observar consolidaciones pulmonares.

En las pruebas solicitadas al ingreso, se objetiva elevación de reactantes con PCR de 253 mg/L y procalcitonina de 3,63 ng/mL. También presenta pancitopenia con anemia normocítica con Hb: 12,2 g/dL; leucocitos: 660 cels/μL, con 380 neutrófilos/μL; linfocitos: 210/μL; y plaquetas: 41.000 μL con leve deterioro de función renal (FG de 32 mL/min) que son inicialmente atribuidos a toxicidad farmacológica (tacrolimus, valganciclovir, cotrimoxazol, entre otros). No se observan consolidaciones en radiografía de tórax.

Ante fiebre de etiología no aclarada, se pauta antibioterapia de amplio espectro con meropenem + daptomicina y se reduce la dosis de tacrolimus.

1. INFECCIÓN EN PACIENTE SOMETIDO A TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

Al ingreso, se solicita TC toraco-abdomino-pélvica, sin reaparición de lesiones a nivel pulmonar ni otros hallazgos relevantes; y en hemocultivos extraídos en Urgencias, no existen aislamientos microbiológicos a las 72h, además la carga viral (CV) de Citomegalovirus (CMV) en plasma es de <150 copias/mL. Se solicita orina 24 horas que objetiva proteinuria de 1,52 g.

Ante persistencia del cuadro de pancitopenia, deterioro de función renal, a pesar de ajustes de tratamiento y fiebre no filiada, se realiza interconsulta a la Unidad de Enfermedades Infecciosas.

Se solicitan estudios para valorar posible cuadro hemofagocítico, objetivándose elevación de ferritina (4.378 ng/mL), triglicéridos (496 mg/dL) y LDH de 1750 U/L. Ante estos resultados, se solicita CV en plasma de VEB y *Leishmania* spp., biopsia de médula ósea (BMO) que no observan fenómenos de hemofagocitosis ni infiltración medular, ni microorganismos a la visión directa. Sin embargo, ante elevada sospecha de síndrome hemofagocítico, con ferritina en elevación en controles posteriores de hasta casi 300.000 ng/mL, se comenta con el Servicio de Microbiología para realizar estudios moleculares en BMO. Se realiza PET-TC de cara a valorar otras posibles lesiones, que únicamente muestra aumento difuso de actividad a nivel esplénico.

Finalmente, se detecta ADN de *Leishmania infantum* en BMO y en sangre periférica. El paciente es diagnosticado de leishmaniasis visceral con posible nefritis intersticial secundaria y se inicia tratamiento con anfotericina B, liposomal iv. a 4 mg/Kg/día, según pauta de inmunodeprimidos. Tras inicio de anfotericina B, presenta un marcado deterioro de función renal que, tras finalizar las 5 dosis diarias sucesivas, mejora estabilizándose con un FG en torno a 30 mL/min con dosis ya semanales, con resolución completa de la proteinuria, por lo que es dado de alta para completar tratamiento de forma ambulatoria.

Tras finalizar pautas semanales y tras recuperación completa de la clínica y de citopenias en analítica, se mantiene profilaxis secundaria mensual, a pesar de lo cual, en controles ambulatorios de PCR cualitativa de *Leishmania* spp. en plasma, ésta se muestra persistentemente positiva.

En agosto 2023, reingresa por deterioro de función renal con FG de 19 mL/min y cuadro febril sin citopenias que se atribuye a reactivación de CMV en plasma con CV de 1.283.209 UI/mL, a pesar de profilaxis con valganciclovir, pero con buena evolución tras ganciclovir IV.

En noviembre 2023, reingresa por nuevo deterioro de función renal con FG de 11 mL/min y fiebre de 48 horas de evolución, con deterioro del estado general sin focalidad infecciosa. En analítica, nuevamente se objetiva anemia con hemoglobina de 11,1 g/dL y trombopenia de 33000 plaquetas/ μ L, sin neutropenia pero con linfopenia leve de 590 linfocitos/ μ L. En hemocultivos a las 48 horas, no existen aislamientos microbiológicos y la CV, CMV en plasma es <150 copias/mL.

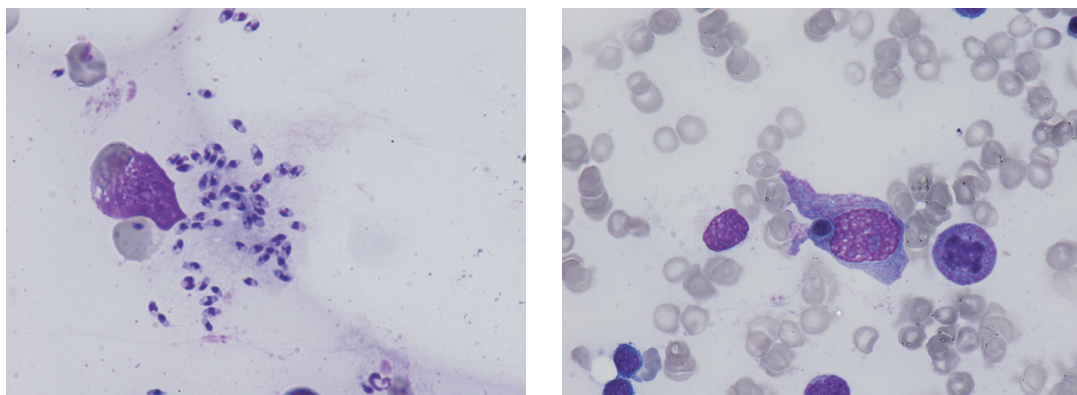


Figura 1. MO con la *Leishmania* spp. y los fenómenos de hemofagocitosis.

Se solicita nueva BMO con hallazgo a la visión directa, de abundantes imágenes de *Leishmania* spp. y, de forma aislada, se observa algún histiocito con fenómeno de hemofagocitosis. Desde el ingreso, experimenta leve mejoría de función renal, persistiendo un FG en torno a 20 mL/min. Ante toxicidad renal previa por anfotericina B inhalada, se decide iniciar miltefosina 150 mg/d (sin datos de ajuste a función renal). En los primeros días, tras inicio de tratamiento, se objetiva una recuperación de citopenias quedando el paciente afebril, con mejoría subjetiva del cuadro de deterioro inespecífico. A nivel renal, una muy lenta mejoría con FG al alta de 25-30 mL/min. En controles posteriores, se observa negativización de PCR de *Leishmania* spp. en plasma, tras 3 semanas de tratamiento con miltefosina v.o. El paciente presenta mala tolerancia a nivel digestivo del fármaco aunque, con tratamiento sintomático, se consigue completar pauta de 2 meses. En controles ambulatorios posteriores, se mantiene estable, sin fiebre ni otras incidencias y sin citopenias ni elevación de reactantes en analítica, con PCR de *Leishmania* spp. en plasma negativa. Se repite serología de *Leishmania* spp. que resulta positiva. Tras completar 8 semanas de tratamiento, se decide mantener miltefosina a dosis de 50 mg cada 48 horas como profilaxis secundaria. De momento, 3 meses después, se mantiene asintomático con PCR de *Leishmania* spp. negativa en plasma.

LEISHMANIASIS EN PACIENTE CON TOS

La leishmaniasis es una infección endémica en la cuenca mediterránea y representa en los pacientes portadores de TOS, especialmente en los primeros meses postrasplante, una infección que puede conllevar una morbilidad importante de difícil manejo, por retraso diagnóstico. En concreto, en el paciente trasplantado, se trata de una infección que puede reactivarse tras el inicio de la inmunosupresión y por lo que siempre se debe de considerar ante un paciente con fiebre y pancitopenia de origen no aclarado.¹⁻⁴

El trasplante pulmonar, debido a sus mayores necesidades de inmunosupresión, es el TOS de mayor riesgo infeccioso, con una elevada tasa de mortalidad secundaria. Es fundamental el diagnóstico temprano y el tratamiento dirigido precoz de las infecciones para evitar complicaciones, lo que hace necesario un abordaje de diagnóstico-terapéutico agresivo.⁵ Especialmente en los primeros meses postrasplante, aparecen infecciones oportunistas de difícil manejo empírico. Es de gran interés, por tanto, el estudio pretrasplante individualizado para valorar la posibilidad de prevención y vigilancia de determinadas infecciones latentes ante la aparición de fiebre.

DISCUSIÓN

Nuestro caso, tiene diferentes aspectos que hacen interesante su revisión.

Por un lado, dada la dificultad de manejo y, a pesar de no disponer de una profilaxis adecuada para esta infección, se recomienda en áreas endémicas realizar el cribado de infección latente pretrasplante de cara a tener un alto grado de vigilancia.^{4,6} Sin embargo, a tener en cuenta la baja sensibilidad de las técnicas serológicas,⁷ especialmente en pacientes inmunodeprimidos y en pacientes con enfermedad renal crónica o enfermedad hepática avanzada pretrasplante, por lo que se han planteado diferentes técnicas de cribado.^{4,8}

Por otro lado, la afectación renal de la leishmaniasis visceral es poco frecuente en el paciente inmunocompetente,⁹ aunque se ha descrito de forma más frecuente en pacientes inmunocomprometidos como pacientes VIH.¹⁰ Además, muchas de las alteraciones analíticas derivadas de esta infección en los pacientes trasplantados pueden inicialmente relacionarse con toxicidad farmacológica.

También, recalcar la importancia de las técnicas moleculares en el diagnóstico de la leishmaniasis visceral, que aumenta a sensibilidad y especificidad del diagnóstico frente a las técnicas más convencionales, facilitando además el diagnóstico precoz.¹¹ Sin embargo, la difícil interpretación de la persistencia de PCR de *Leishmania* spp. positiva en plasma, dado que el uso de PCR en paciente asintomático no ha sido suficientemente evaluado.^{12,13} Existen escasos datos publicados de la corre-

1. INFECCIÓN EN PACIENTE SOMETIDO A TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

lación clínica de la persistencia de detección en plasma de *Leishmania* spp. y prácticamente ausencia de datos de los cambios en el manejo recomendados en caso de detectarse.^{14,15}

Existen pocos datos de la efectividad de miltefosina en inmunodeprimidos y, generalmente, es considerado un fármaco de segunda línea de menor potencia que anfotericina B liposomal.¹⁶ En un estudio en pacientes VIH, se describió una menor eficacia frente a anfotericina B liposomal.¹⁷ Sin embargo, en una revisión reciente se reportó buena eficacia de miltefosina en pacientes trasplantados con leishmaniasis recidivante o persistente.¹⁸ Además, existe algún caso publicado de rescate exitoso con miltefosina en pacientes con refractariedad a anfotericina B liposomal en paciente con trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH).¹⁹ Por otro lado, no existe evidencia en cuanto a la indicación de profilaxis secundaria con miltefosina ni pautas establecidas en el paciente trasplantado. Existe una serie de casos en pacientes infectados por VIH con pautas de profilaxis prolongadas en el contexto de bajo recuentos de CD4.²⁰

En este paciente se observó la coexistencia de múltiples complicaciones infecciosas oportunistas en los primeros meses postrasplante. Probablemente existan múltiples factores implicados como el rechazo agudo con necesidad de bolos de corticoides o el deterioro de función renal postrasplante, que conlleva además del mayor grado de inmunosupresión, una dificultad importante para el ajuste de dosis de las diferentes profilaxis antimicrobianas (por menor evidencia de la farmacocinética). Sin embargo, existe una variabilidad de la respuesta a la inmunosupresión interindividual pero todavía no tenemos herramientas eficaces para predecir esta respuesta.

CONCLUSIONES

- ⊗ Destacar la importancia del diagnóstico y manejo precoz del paciente trasplantado, cobrando relevancia el estudio pretrasplante individualizado.
- ⊗ Reiterar la necesidad de tener en cuenta, a nivel de la cuenca mediterránea, pero también como microorganismo cosmopolita, a la *Leishmania* spp. como parásito causante de infección oportunista, e insistir en la dificultad diagnóstica en estos pacientes, dado que las alteraciones analíticas pueden inicialmente ser confundidas con toxicidad farmacológica o con otras infecciones más frecuentes como CMV, parvovirus B19 u otros virus.
- ⊗ Recalcar la importancia de las técnicas moleculares en su diagnóstico, especialmente en el paciente inmunocomprometido y la dificultad en la toma de decisiones en su tratamiento por la toxicidad e interacciones farmacológicas de los antimicrobianos disponibles.
- ⊗ De cara al futuro, es necesario recoger mayor evidencia del manejo de estas infecciones en el paciente inmunocomprometido para optimizar su manejo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Antinori S, Cascio A, Parravicini C, Bianchi R, Corbellino M. Leishmaniasis among organ transplant recipients. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(3):191-199. doi:10.1016/S1473-3099(08)70043-4
2. Clemente W, Vidal E, Girão E, et al. Risk factors, clinical features and outcomes of visceral leishmaniasis in solid-organ transplant recipients: a retrospective multicenter case-control study. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(1):89-95. doi:10.1016/j.cmi.2014.09.002
3. Gajurel K, Dhakal R, Deresinski S. Leishmaniasis in solid organ and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Transplant*. 2017;31(1). doi:10.1111/ctr.12867
4. Busutti M, Deni A, De Pascali AM, et al. Updated diagnosis and graft involvement for visceral leishmaniasis in kidney transplant recipients: a case report and literature review. *Infection*. 2023;51(2):507-518. doi:10.1007/s15010-022-01943-3
5. Trachuk P, Bartash R, Abbasi M, Keene A. Infectious Complications in Lung Transplant Recipients. *Lung*. 2020;198(6):879-887. doi:10.1007/s00408-020-00403-9
6. Morales P, Torres JJ, Salavert M, Pemán J, Lacruz J, Solé A. Visceral leishmaniasis in lung transplantation. *Transplant Proc*. 2003;35(5):2001-2003. doi:10.1016/s0041-1345(03)00664-x
7. Varani S, Ortalli M, Attard L, et al. Serological and molecular tools to diagnose visceral leishmaniasis: 2-years' experience of a single center in Northern Italy. *PLoS One*. 2017;12(8):e0183699. doi:10.1371/journal.pone.0183699
8. Comai G, Mistràl De Pascali A, Busutti M, et al. Screening strategies for the diagnosis of asymptomatic *Leishmania* infection in dialysis patients as a model for kidney transplant candidates. *J Nephrol*. 2021;34(1):191-195. doi:10.1007/s40620-020-00705-4
9. Clementi A, Battaglia G, Floris M, Castellino P, Ronco C, Cruz DN. Renal involvement in leishmaniasis: a review of the literature. *NDT Plus*. 2011;4(3):147-152. doi:10.1093/ndtplus/sfr008
10. Vassallo M, Moranne O, Ambrosetti D, et al. Visceral leishmaniasis due to *Leishmania infantum* with renal involvement in HIV-infected patients. *BMC Infect Dis*. 2014;14:561. doi:10.1186/s12879-014-0561-9
11. Antinori S, Calattini S, Longhi E, et al. Clinical Use of Polymerase Chain Reaction Performed on Peripheral Blood and Bone Marrow Samples for the Diagnosis and Monitoring of Visceral Leishmaniasis in HIV-Infected and HIV-Uninfected Patients: A Single-Center, 8-Year Experience in Italy and Review of the Literature. *Clinical Infectious Diseases*. 2007;44(12):1602-1610. doi:10.1086/518167
12. Deni A, De Pascali AM, Ortalli M, et al. Identification of asymptomatic *Leishmania* infection in patients undergoing kidney transplant using multiple tests. *Int J Infect Dis*. 2024;138:81-83. doi:10.1016/j.ijid.2023.11.012
13. Opota O, Balmoupzis Z, Berutto C, et al. Visceral leishmaniasis in a lung transplant recipient: usefulness of highly sensitive real-time polymerase chain reaction for preemptive diagnosis. *Transplant Infectious Dis*. 2016;18(5):801-804. doi:10.1111/tid.12585
14. Guillén MC, Alcover MM, Borruel N, et al. *Leishmania infantum* asymptomatic infection in inflammatory bowel disease patients under anti-TNF therapy. *Heliyon*. 2020;6(5):e03940. doi:10.1016/j.heliyon.2020.e03940
15. Clemente WT, Mourão PHO, Aguado JM. Current approaches to visceral leishmaniasis treatment in solid organ transplant recipients. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2018;16(5):391-397. doi:10.1080/14787210.2018.1473763
16. Aronson N, Herwaldt BL, Libman M, et al. Diagnosis and Treatment of Leishmaniasis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). *Clinical Infectious Diseases*. 2016;63(12):e202-e264. doi:10.1093/cid/ciw670
17. Ritmeijer K, Dejenie A, Assefa Y, et al. A comparison of miltefosine and sodium stibogluconate for treatment of visceral leishmaniasis in an Ethiopian population with high prevalence of HIV infection. *Clin Infect Dis*. 2006;43(3):357-364. doi:10.1086/505217
18. Pérez-Jacoiste Asín MA, Carrasco-Antón N, Fernández-Ruiz M, et al. Experience with miltefosine for persistent or relapsing visceral leishmaniasis in solid organ transplant recipients: A case series from Spain. *Transplant Infectious Dis*. 2017;19(1):e12623. doi:10.1111/tid.12623
19. Arts RJW, Ector GIGG, Bosch-Nicolau P, et al. A difficult to treat *Leishmania infantum* relapse after allogeneic stem cell transplantation. *IDCases*. 2023;32:e01753. doi:10.1016/j.idcr.2023.e01753
20. Marques N, Sá R, Coelho F, Oliveira J, Saraiva Da Cunha J, Melo-Silvestre A. Miltefosine for visceral leishmaniasis relapse treatment and secondary prophylaxis in HIV-infected patients. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2008;40(6-7):523-526. doi:10.1080/00365540701787800

EL TRASPLANTE CARDÍACO QUE TRAJÓ MÁS DE UNA VIDA CONSIGO

Pulido González I., Lozano Jiménez A.I., Ginett Perdomo Perdomo A., Pérez López M., Jiménez González B.

Palabras clave: trasplante cardíaco, infección del donante, inmunosupresión.

PRESENTACIÓN

La infección asociada al trasplante cardíaco supone la principal causa de muerte entre el 2º y el 12º mes tras el trasplante, siendo las infecciones más frecuentes las producidas por bacterias; sin embargo, son muchos los patógenos que pueden colonizar dichos trasplantes e infectar a los nuevos huéspedes.

Presentamos el caso de una mujer que recibió un trasplante cardíaco, cuya evolución tórpida durante los primeros meses posteriores al mismo motivaron su ingreso, en el cual desarrolló un cuadro de colitis que progresó a un cuadro oclusivo, precisando intervención quirúrgica urgente. A pesar de la intervención y los distintos tratamientos antimicrobianos, su estado respiratorio y hemodinámico continuaron deteriorando, objetivándose en las distintas pruebas complementarias realizadas una afectación pulmonar en vidrio deslustrado además del engrosamiento mural del colon resecado, siendo las muestras microbiológicas, tanto de la pieza quirúrgica como del lavado broncoalveolar, confirmatorias de infección por *Strongyloides stercoralis*.

CASO CLÍNICO

Mujer de 43 años, con antecedentes de insuficiencia cardíaca avanzada secundaria a una miocardiopatía restrictiva de etiología familiar, sin otros antecedentes de interés, en la que se realizó trasplante cardíaco ortotópico sin incidencias. En el control tras el mismo, el ecocardiograma objetivó injerto normofuncionante y la biopsia endomiocárdica mostró rechazo leve celular (grado 1R ISHLT 2004), siendo dada de alta médica a los 17 días, bajo el régimen de inmunosupresión de tacrolimus, micofenolato de mofetilo y prednisona. Inicialmente, presentó una buena evolución clínica con biopsia mensual en la que persistía rechazo leve y un cateterismo cardíaco sin enfermedad coronaria.

Sin embargo, a los tres meses se realizó una nueva biopsia con resultado de rechazo moderado (2R ISHLT 2004) con injerto normofuncionante, decidiéndose iniciar tratamiento con tres bolos de metilprednisolona de 250 mg intravenosa con intención de continuar el seguimiento ambulatorio. A los cinco días tras el tratamiento corticoideo, la paciente inició un cuadro de dolor abdominal tipo cólico localizado en flanco ascendente, motivo por el cual se comenzó con pauta de ciprofloxacino de forma ambulatoria. Sin embargo, los síntomas persistieron y, tras la aparición de fiebre y vómitos, se realizó una TC de abdomen que objetivó persistencia de la colitis sin signos de complicación. Se decide el ingreso de la paciente para iniciar tratamiento antibiótico intravenoso empírico asociado a ganciclovir, por sospecha de colitis por Citomegalovirus (R-/D+). Durante el ingreso, se realizó una rectosigmoidoscopia y coprocultivos sin datos patológicos. Pese al tratamiento, continuó con una evolución desfavorable, desarrollando un cuadro oclusivo con deterioro respiratorio y hemodinámico, por lo que se procedió a una laparotomía media urgente, visualizándose una obstrucción intestinal causada por un engrosamiento transmural de los últimos 50 cm de íleon y colon ascendente, sin signos de isquemia transmural pero con áreas de sufrimiento incipiente. Además, destacaban un molde de heces duras en todo el tramo engrosado que impedía el paso hacia el colon, así como un engrosamiento del mesenterio, por lo que se decidió realizar una resección de íleon terminal y ciego con ileostomía terminal en fosa ilíaca izquierda y fístula mucosa de colon ascendente.



Figura 1. Larva de *Strongyloides stercoralis* vista en imagen microscópica.

Tras la intervención quirúrgica la paciente ingresó en la Unidad de Medicina Intensiva, donde permaneció hemodinámicamente estable sin necesidad de soporte vasoactivo, pero con tendencia a la taquicardia sinusal y con función biventricular conservada, con señal leve de insuficiencia mitral y signos de sobrecarga hídrica a nivel ecocardiográfico. En la radiografía de tórax, presentaba infiltrados intersticiales bilaterales con micronódulos, por lo que se realizó una tomografía de alta resolución (TACAR) de tórax, por sospecha de infecciones oportunistas, donde se objetivó afectación pulmonar en vidrio deslustrado con engrosamiento de septos que seguía una distribución bilateral y difusa que planteaba diagnóstico diferencial entre neumonía atípica y distrés respiratorio. Se amplió la cobertura antimicrobiana con meropenem, teicoplanina, cotrimoxazol, ganciclovir e isavuconazol, presentando una discreta mejoría respiratoria que permitió la realización de una fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar (BAL) de aspecto sanguinolento, cuyas muestras fueron enviadas a análisis microbiológico y anatomopatológico. En el estudio de la resección ileocecal se visualizaron granulomas e imágenes sugestivas de larvas de *Strongyloides stercoralis*, que también estaban presentes en el BAL, por lo que se realizó análisis de suero donante tras recuperación del mismo, con serología positiva para este protozoo. Se inició tratamiento antiparasitario dirigido con ivermectina y se retiró el resto del tratamiento. Tras ello cual la paciente presentó buena evolución posterior, manteniéndose estable y sin necesidad de soporte respiratorio ni hemodinámico con mejoría de los reactantes de fase aguda por lo que se decidió traslado a planta de hospitalización tras 13 días, en la cual, recibió tratamiento con ivermectina hasta pasados 14 días tras la primera muestra negativa de parásitos en heces.

STRONGYLOIDES STERCOLARIS

Strongyloides stercoralis es un nematodo intestinal endémico de zonas tropicales, cuya prevalencia oscila entre 3-100 millones de personas infectadas en el mundo. La vía de transmisión más frecuente es por contacto con larvas filariformes, generalmente presentes en el suelo u otros materiales contaminados por heces humanas, aunque en menor frecuencia también puede ser transmitido por vía oro-fecal y, en algunos casos, mediante trasplante de órgano sólido (TOS) o progenitores hematopoyéticos (TPH) de donantes de zonas endémicas.

En pacientes inmunocompetentes, cursa con síntomas leves-moderados, pero en aquellos inmunodeprimidos puede provocar el síndrome de hiperinfestación, cuya mortalidad sin tratamiento es del 100% de los casos descritos en la literatura.

DISCUSIÓN

El trasplante cardíaco es una alternativa terapéutica que se realiza en, aproximadamente, 300 pacientes al año en España, con una supervivencia del 73.4% a los 5 años, siendo la infección asociada al trasplante una causa importante de morbilidad, así como la principal causa de muerte entre el 2º y el 12º mes tras el trasplante y la segunda causa de muerte de los primeros 5 años tras el trasplante. Las infecciones más frecuentes son las producidas por bacterias, seguidas de las de origen vírico y, en menor proporción, las fúngicas y las causadas por protozoos; todas ellas vendrán condicionadas por el tiempo transcurrido desde el trasplante, ya que durante el primer mes las infecciones más comunes son las nosocomiales y durante los siguientes meses las derivadas del tratamiento inmunosupresor. Además, se deben tener en cuenta las infecciones derivadas del donante transmitidas a través del injerto, ya sean latentes conocidas, ocultas o en relación al lugar de procedencia del donante.

En nuestra paciente la transmisión se ha producido de donante a receptor, pudiendo ser éste el primer caso descrito de este hecho en Europa, ya que no se han encontrado otros similares en la literatura consultada. Además, cabe destacar que el donante era originario de Costa Rica y la causa de *exitus* del donante fue un politraumatismo, cuya serología inicial fue insuficiente para la determinación de *S. stercoralis*, causa del desconocimiento de la infección previa al trasplante; si bien, una vez sospechada dicha infección, se recuperó suero del donante y se pudo objetivar la positividad para dicho microorganismo.

Por todo ello, destaca la importancia de realizar un correcto cribado de infecciones latentes en el paciente donante, así como aquellas que pudieran estar ocultas o que podrían estar en relación al origen del propio paciente ya que, aquellos donantes provenientes de países con infecciones endémicas, pueden convertirse en potenciales transmisores de infecciones poco frecuentes en nuestro medio, condicionando así la morbilidad de los pacientes inmunosuprimidos tras los trasplantes.

CONCLUSIONES

- ✳ A pesar de que el *Strongyloides stercoralis* es un nematodo intestinal infrecuente en nuestro medio, hemos de sospechar su infección en donantes provenientes de países tropicales donde es endémico, ya que la transmisión donante-receptor es posible y condiciona la morbilidad de los pacientes trasplantados.
- ✳ En tales casos, será necesario realizar un estudio previo al trasplante de la posible infección por *Strongyloides stercoralis*.

BIBLIOGRAFÍA

- Abad CLR, Bhaimia E, Schuetz AN, Razonable RR. A comprehensive review of *Strongyloides stercoralis* infection after solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. Clin Transplant 2022; 36: e14795.
- Gurguí M, Muñoz P. Infecciones en el trasplante cardíaco. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica 2007; 25(9): p587-598.
- González-Vílchez F, Hernández-Pérez F, et al. Registro español de trasplante cardíaco. XXXIV informe oficial de la Asociación de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Española de Cardiología. Rev Esp Cardiología 2023; 76(11): p901-909.
- Len O, et al. Documento de Consenso del Grupo de Estudio de la Infección en el Trasplante (GESITRA) perteneciente a la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y al Organización Nacional de Trasplantes (ONT) sobre los Criterios de Selección del Donante de Órganos Sólidos en Relación a las Enfermedades Infecciosas. 2019.

FIEBRE DE ORIGEN ÁTIPICO EN PACIENTE TRASPLANTADO RENAL

Díaz Planellas S., Estévez A., Mora Jaén C., Huergo Fernández O., Nava Chávez C.C., Macías Carmona N., Rodríguez Ferrero M.L., Muñoz García P., Valerio Minero M.

Palabras clave: leishmaniasis, trasplante renal, esplenomegalia.

PRESENTACIÓN

Las infecciones parasitarias en el trasplante de órgano sólido son un problema creciente no solo en las zonas endémicas de infecciones parasitarias-, la creciente importancia de la población inmigrante como receptores y donantes (10% en España) y los viajes internacionales de los receptores de trasplantes explican el aumento del número de estas complicaciones.¹

Portador de tercer trasplante renal, acude a Urgencias por fiebre y dolor lumbar bilateral, objetivándose pancitopenia y deterioro agudo de función renal con Cr pico 5.41 mg/dL y acidosis metabólica asociada. Había sufrido un arañazo de su perro 15 días antes, como único antecedente de interés.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un paciente de 56 años con antecedente de enfermedad renal crónica avanzada, secundaria a necrosis cortical por sepsis meningocócica. Portador de tercer trasplante renal desde 2016 con disfunción avanzada del injerto (creatininas basales en torno a 4mg/dL).

Acude a Urgencias, en abril del 2023, por fiebre de varios días de evolución asociada a dolor lumbar bilateral, sin otra clínica acompañante. Como único antecedente, refiere arañazo superficial de su perro en el miembro superior izquierdo, 15 días antes, sin datos de sobreinfección ni otra complicación. A su llegada a Urgencias, se objetivó pancitopenia (hemoglobina 8,4 g/dL, leucocitos 1.200/mL, neutrófilos 400/mL, plaquetas 61.000/mL) y deterioro de la función renal con creatinina 5,41 mg/dL, filtrado glomerular 11 ml/min/1,73 m², urea 120mg/dL y acidosis metabólica. Se extrajeron hemocultivos y urocultivo. Se realizó un exudado nasofaríngeo para PCR de SARS CoV-2, influenza A y B y VRS, que resultó negativo. Se inició antibioterapia empírica con meropenem.

Durante el ingreso, presentó mala evolución, con fiebre persistente a pesar de tratamiento con meropenem, por lo que se amplió cobertura empírica, tras solicitar nuevos hemocultivo x 3, urocultivo, serología de bacterias atípicas y biomarcadores fúngicos, añadiendo daptomicina y anidulafungina.

Se realizó TC body (**Figura 1**), en el que se objetivó esplenomegalia de 18,5 cm y pequeñas adenopatías en hemiabdomen superior, no se objetivó hepatomegalia. Los hemocultivos y el urocultivo fueron estériles. Se realizó serología para *Leishmania* que fue positiva a título 1/160 y estudio de médula ósea, donde se visualizaron amastigotes de *Leishmania* (**Figura 2**). Se realizó PCR específica para *Leishmania donovani/infantum*, tanto en sangre periférica como en médula ósea, siendo positiva en ambas muestras.

Ante el diagnóstico de Leishmaniasis visceral en paciente trasplantado renal, se inició anfotericina B liposomal a dosis de 3 mg/Kg/día los primeros cinco días, con posterior pauta de 250 mg semanal (que siguió durante los siguientes 3 meses), con muy buena tolerancia. Tras el inicio del tratamiento, el paciente presentó desaparición de fiebre a los pocos días, con mejoría progresiva de la pancitopenia en las semanas sucesivas, con negativización de la PCR para *Leishmania* en sangre periférica a los 15 días de tratamiento, siendo dado de alta hospitalaria. Se hicieron PCRs de seguimiento posteriores que fueron todas negativas.



Figura 1. TC toraco-abdominal en el que se objetiva esplenomegalia de 18,5cm y pequeñas adenopatías en hemiabdomen superior.

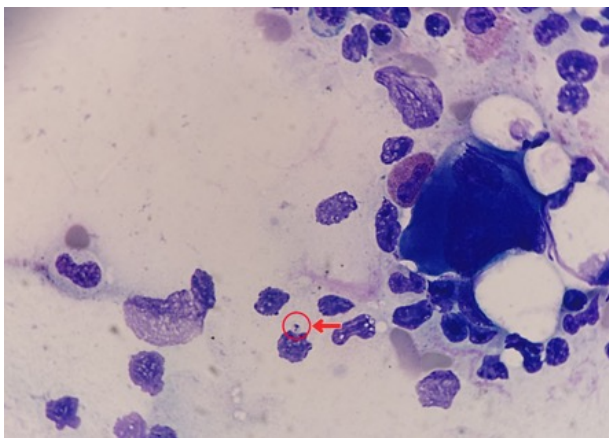


Figura 2. Aspirado de médula ósea visualizándose estructuras compatibles con amastigotes de *Leishmania* spp.

Se revisó el historial serológico del paciente y de los donantes anteriores y actual. El receptor tenía una serología pre-trasplante negativa para *Leishmania* y el donante también era negativo, descartando razonablemente la transmisión donante-receptor. Asimismo, confirmamos la negatividad de la serología del receptor pre-trasplante en otra muestra archivada de suero, volviendo a obtenerse un resultado negativo. Estos datos confirmaron que se trataba de una adquisición postrasplante de leishmaniasis diseminada. El paciente residía en la zona urbana de un barrio de Madrid, negando viajes fuera de la zona desde que se realizó el último trasplante. Tenía un perro con el cual salía a pasear a un parque cercano a su vivienda.

LEISHMANIASIS VISCERAL

La leishmaniasis visceral es una infección causada principalmente por dos especies relacionadas, *Leishmania donovani* y *Leishmania infantum*, siendo endémica en nuestro medio *L. infantum* y es más frecuente en niños y en adultos inmunodeprimidos. La transmisión de *L. infantum* es zoonótica y el principal reservorio es el perro doméstico. Su transmisión se produce a través de picadura de hembras de mosca del género *Phlebotomus*.²

Se calcula que la prevalencia global de la leishmaniasis es de 12 millones de casos en el mundo,³ pero en la literatura se han descrito menos de 100 casos en receptores de trasplante de órgano sólido (TOS): 75,3% en trasplante renal, 11,8% en trasplante hepático, 3,5% en trasplante cardíaco y 1,2% en un trasplante de progenitores hematopoyéticos.¹ La mayoría de leishmaniasis, en este grupo, se deben a la reactivación de una infección latente previa,⁴ aunque también se han descrito casos de leishmaniasis relacionada con transfusiones o aloinjertos.^{5,6} El riesgo de transmisión por aloinjerto puede ser mayor en el trasplante hepático, ya que este órgano se ve afectado preferentemente por los protozoos.⁷

Tanto la leishmaniasis visceral (kala-azar) como la cutánea, pueden aparecer en receptores de TOS. La leishmaniasis visceral suele ser una enfermedad tardía (mediana de 32 meses tras el trasplante) y se caracteriza por fiebre, esplenomegalia, hepatomegalia y pancitopenia.⁸

Una gran mayoría de los pacientes tienen anemia y, aproximadamente, el 43% desarrollan neutropenia.⁹ El tamaño del bazo y las cifras de hemoglobina y plaquetas están relacionados con la carga

parasitaria. Un posible contribuyente a la anemia son los macrófagos hiperactivos de la médula ósea que fagocitan eritroblastos inmaduros y provocan una eritropoyesis ineficaz.⁹

Entre las opciones terapéuticas se incluyen la anfotericina B, los antimoniales pentavalentes, paromomicina y miltefosina, siendo este último la única opción oral disponible y constituyendo, la anfotericina B liposomal, el fármaco con mejor perfil de eficacia y seguridad.⁹

DISCUSIÓN

Este caso subraya la necesidad de introducir la leishmaniasis diseminada en el diagnóstico diferencial de la pancitopenia en el postrasplante, aún en casos de serología negativa en el pre-trasplante. Incluso en el caso de serología negativa en este tipo de pacientes, recomendamos realizar PCR en sangre periférica si existe sospecha clínica (los pacientes inmunodeprimidos pueden presentar déficit en la generación de títulos altos de anticuerpos, pudiéndose producir casos de falsos negativos). Por último, se pone énfasis en la realización de aspirado/biopsia medular ante cuadros clínicos similares, que pueden aportarnos el diagnóstico de manera eficaz.

CONCLUSIONES

- Las infecciones parasitarias en el TOS son un problema creciente. Actualmente, han ido aumentando los procedimientos de trasplante en todo el mundo -incluidas las zonas endémicas de infecciones parasitarias-, la creciente importancia de la población inmigrante como receptores y donantes (10% en España) y los viajes internacionales de los receptores de trasplantes explican el aumento del número de estas complicaciones.¹
- La leishmaniasis visceral (kala-azar) y la cutánea pueden aparecer en receptores de TOS.
- La mayoría de los pacientes con leishmaniasis tienen anemia y, aproximadamente, el 43% desarrollan neutropenia.⁹
- Es necesario introducir la leishmaniasis diseminada en el diagnóstico diferencial de la pancitopenia en el postrasplante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Parasitic infections in solid-organ transplant recipients. Muñoz, Patricia, Valerio Maricela, Eworo Alia, Bouza Emilio. Current Opinion in Organ Transplantation 16(6): p 565-575, December 2011. DOI: 10.1097/MOT.0b013e32834cdabb0. PMID: 22027588
2. Aronson N, Herwaldt BL, Libman M, et al. Diagnosis and Treatment of Leishmaniasis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). Clin Infect Dis 2016; 63:e202.
3. Choi CM, Lerner EA. Leishmaniasis as an emerging infection. J Invest Dermatol Symp Proc 2001; 6:175-182.
4. Barsoum RS. Parasitic infections in organ transplantation. Exp Clin Transplant 2004; 2:258-267.
5. Golino A, Duncan JM, Zeluff B, et al. Leishmaniasis in a heart transplant patient. J Heart Lung Transplant 1992; 11:820-823.
6. Horber FF, Lerut JP, Reichen J, et al. Visceral leishmaniasis after orthotopic liver transplantation: impact of persistent splenomegaly. Transpl Int 1993; 6:55-57.
7. Clemente WT, Faria LC, Romanelli RM, et al. Visceral leishmaniasis in liver transplant recipients from an endemic area. Transplantation 2011; 91:806-808.
8. Frapier JM, Abraham B, Dereure J, Albat B. Fatal visceral leishmaniasis in a heart transplant recipient. J Heart Lung Transplant 2001; 20:912-913.
9. Diagnosis and Treatment of Leishmaniasis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH) (2016).

e. Infección múltiple

IMPORTANCIA DEL CRIBADO DE INFECCIÓN LATENTE EN CANDIDATOS A TRASPLANTE RENAL (TR): MENCIÓN ESPECIAL AL MIGRANTE

Peris A., Bracke C., Benitez R., Roure S., Pedro-Botet M.L..

Palabras clave: trasplante renal, tuberculosis, leishmaniosis visceral.

PRESENTACIÓN

Las infecciones siguen liderando las complicaciones que suceden tras el trasplante renal y se clasifican según acontezcan de forma precoz (<1 mes postrasplante) o de forma tardía (más allá de los 6-12 meses postrasplante) o coincidan con el pico de máxima inmunosupresión (1-6 meses postrasplante). Si bien, las primeras están relacionadas con la asistencia sanitaria, las segundas, con la comunidad; las últimas son infecciones oportunistas o reactivaciones de infecciones latentes del donante o del receptor.

Los movimientos migratorios y el incremento de los trasplantes de órgano sólido en países de renta baja han contribuido, sin duda, a que las guías actuales incluyan el cribado de infecciones latentes, a menudo desatendidas en países de renta alta.

Nuestra paciente procede de zona rural de Bolivia y desarrolla una tuberculosis diseminada con afectación pulmonar, ganglionar y ósea, así como una Leishmaniosis visceral a los 60 días de TR de donante cadáver, por una nefropatía diabética con alto riesgo inmunológico.

Este caso ilustra la necesidad de realizar un cribado adecuado a la región y lugar de procedencia de un paciente que va a ser sometido a un trasplante renal y expone la estrategia para minimizar el riesgo de infección, asegurar la viabilidad del injerto y, por ende, mejorar la calidad de vida del paciente trasplantado renal (TR).

CASO CLÍNICO

Mujer de 67 años, natural de Santa Cruz de Bolivia que reside en Figueres (Girona) desde el año 2000. El último viaje a su país de origen data de 2013. Vacunada de BCG. Entre sus antecedentes patológicos destacan: hipertensión arterial, accidente cerebrovascular isquémico menor en territorio de arteria cerebral media derecha, diabetes mellitus tipo 2 con nefropatía diabética, por lo que está en programa de hemodiálisis desde 2019, enfermedad de Chagas en fase crónica asintomática sin afectación orgánica (constan electrocardiograma y ecocardiografía transtorácicos, sin alteraciones) por lo que había recibido benznidazol 300mg/día vía oral durante 30 días, en 2019.

El 11/11/2023 se realiza TR de donante de cadáver *Maastricht* 3 de alto riesgo inmunológico por lo que recibe timoglobulina, tacrólimus, micofenolato y metilprednisolona. Serología frente a Citomegalovirus donante/receptor +/- . Se le da el alta el 24/11/2023 con creatinina de 0,95mg/dL.

La paciente es atendida ambulatoriamente el día 20 post-TR (1/12/2023). La analítica muestra creatinina de 2,38 mg/dL. Ante la posibilidad de rechazo agudo en paciente con alto riesgo inmunológico o presencia de fístula urinaria, se realiza ecografía urgente que descarta fístula o complicaciones del injerto renal y se determinan anticuerpos HLA que son del 0%. Se decide ingreso para biopsia renal que descarta

rechazo agudo. Se evidencia megavejiga hipocontráctil con mínima ectasia piélica, atribuida a afectación de enfermedad diabética, por lo que se realiza sondaje vesical. Durante el ingreso, presenta fiebre de 38°C con aislamiento de *E. coli* BLEE en orina, por lo que recibe meropenem 1 g cada 12 horas por vía intravenosa, durante 7 días. Se le da el alta el 28/12/2023 con creatinina de 1,6 mg/dL.

Reingresa el 11/1/2024 por fiebre. A la anamnesis dirigida, refiere realizar correctamente tratamiento profiláctico con trimetoprim/sulfametoxazol 80/400 mg/24h y valganciclovir 450 mg/48h. De las exploraciones complementarias destacan: 8.100 L (92,6% N, 1,5% L, 2% monocitos), Hb 10,8 g/dL, plaquetas 183.000. glucosa 118 mg/dL, proteínas totales 47,6 g/L, creatinina 2,26 mg/dL, Na 124,1 mmol/L, K 5,74 mmol/L, FFAA 1.527 U/L, AST 239 U/L, ALT 83 U/L, GGT 1.616 U/L, LDH 517 U/L, PCR 176,9 mg/L. Carga viral plasmática de CMV, indetectable. Subpoblaciones linfocitarias: linfocitos B 22,2% (22cel/microL), LT 22,3% (22cel/microL), CD4 7 cel/microL, CD8 12 cel/microL. En la **Figura 1**, se muestra imagen del angioTC abdominal.



Figura 1. AngioTC abdominal: colección polilobulada de 15 x 48 x 28 mm (AP x TR x CC) en el hilio hepático, inmediatamente inferior al lóbulo caudado que se extiende inferiormente contactando con la cabeza del páncreas, que podría corresponder a adenopatía necrosada. Pequeña colección/ adenopatía necrosada de 1 cm en el ligamento gastrohepático. Patrón micronodular y engrosamientos peribronquiales con alguna impactación mucosa.

Por sospecha de infección aguda, se retira micofenolato y se mantiene tacrólimus a dosis reducidas y prednisona a dosis completas. De los datos microbiológicos destaca: hemocultivos negativos, cultivo de esputo donde se aísla flora comensal, FilmArray® en aspirado nasofaríngeo, positivo para rinovirus y urocultivo, donde se aísla *E. coli* sensible a cefalosporinas. Se inicia tratamiento dirigido persistiendo febril, por lo que se realiza interconsulta al Servicio de Infecciosas el 19/01/2024.

A nuestra valoración, la paciente presenta mal estado general, Tª: 37,7°C, FR 22rpm, FC: 96lpm, SatO₂ 94(FiO2:0,26): TA: 150/70mmHg. De la exploración por aparatos destacan: crepitantes universales y abdomen blando, depresible, levemente molesto a nivel de hipocondrio derecho, sin signos de irritación peritoneal y con peristaltismo preservado. No se palpan adenopatías periféricas.

En la **Figura 2**, se muestra Rx de tórax. Se revisa estudio serológico realizado previo a TR: HBsAg negativo, HBcAc negativo, HBsAc positivo >1000 mUI/mL, Ac treponémicos negativo, IgG CMV positivo, IgG *Toxoplasma* positivo 97.9 UI/mL, IgG VHC negativo, VIH negativo.

En el diagnóstico diferencial se plantea: tuberculosis diseminada con afectación pulmonar y ganglionar, reactivación de enfermedad de Chagas con miocarditis aguda e insuficiencia cardíaca secundaria en paciente que ha recibido sueroterapia, neumonía por *P. jirovecii* a pesar de profilaxis, neumonía por Citomegalovirus a pesar de profilaxis, hiperinfestación por *Strongyloides stercoralis* o Histoplasmosis diseminada.

Se realiza PCR urgente de *P. jirovecii* y *M. tuberculosis* en esputo inducido que resulta negativa para *P. jirovecii* y positiva para *M. tuberculosis*. Se inicia tratamiento con levofloxacino, isoniazida, piracinamida y etambutol, ajustados a función renal, dada la interacción potencial de rifampicina con tacrólimus.

Ante riesgo de hiperinfestación por *Strongyloides stercoralis* y, pendiente de estudio serológico que resulta negativo, se decide tratamiento empírico con ivermectina 200 mcg/Kg en dos dosis separadas 15 días. Se completa estudio con serologías para *Leishmania* y *Trypanosoma cruzi* que son positivas. Se solicita PCR de *Leishmania* en suero que resulta positiva y de *Trypanosoma* que resulta negativa. Se realiza aspirado de médula ósea (AMO) en el que no se evidencian microorganismos y se inicia tratamiento con anfotericina B liposomal, a dosis de 4mg/Kg del día 1 al 5 y, después, los días 10, 17, 24, 31 y 38.

1. INFECCIÓN EN PACIENTE SOMETIDO A TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO



Figura 2. Radiografía simple de tórax: patrón retículo-nodulillar bilateral pulmonar.

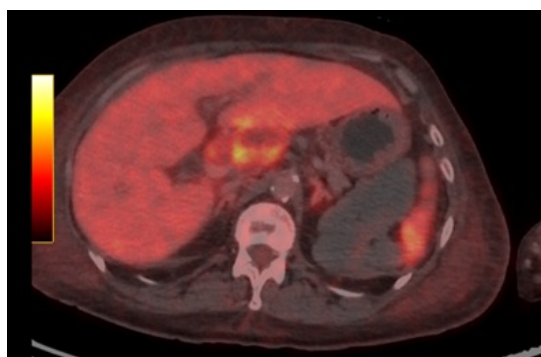


Figura 3. PET-TAC: Adenopatías necróticas hipermetabólicas supra e infradiaphragmáticas con afectación pulmonar miliar asociada, todo compatible con tuberculosis diseminada. Lesiones óseas hipermetabólicas en D6 y fémur derecho que en este contexto podrían corresponder a focos de osteomielitis. Hipermetabolismo esplénico difuso probablemente reactivo al resto de hallazgos.

En la **Figura 3**, se muestra PET-TC.

Bajo tratamiento antituberculoso y anfotericina liposomal, la paciente evoluciona favorablemente y es dada de alta el 20/2/2024.

INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE E INFECCIONES PARASITARIAS

La **tuberculosis** es una de las infecciones con mayor impacto tras el TOS, con una mortalidad de hasta el 60%, en el caso del TR y un riesgo de rechazo del órgano del 55,6%.^{1,2}

El riesgo de enfermedad tuberculosa es de 20 a 70 veces mayor en pacientes trasplantados, con una prevalencia que varía del 0,5 al 6,5%, siendo el trasplante pulmonar el más prevalente (4%) seguido del renal (3%). Esta estimación aumenta hasta el 15% en pacientes procedentes de regiones con alta incidencia de tuberculosis.¹ Los principales factores de riesgo en pacientes sometidos a TOS para desarrollar una tuberculosis son la inmunosupresión, la exposición previa a *Mycobacterium tuberculosis*, la edad avanzada, la diabetes mellitus, la insuficiencia renal crónica, la necesidad de diálisis y la hepatopatía crónica; así como las coinfecciones (Citomegalovirus, por ejemplo).

En cuanto a la inmunosupresión, destaca la depleción de los linfocitos T derivada del uso de corticosteroides, inhibidores de la calcineurina y agentes de inducción depleccionadores de linfocitos. En el caso del TR, el periodo medio entre el trasplante y la tuberculosis es muy variable según las series, pero en la

mayoría de los casos se diagnostica en el primer año tras el trasplante.³ En el paciente inmunodeprimido la tuberculosis suele ser diseminada o extrapulmonar.

Los avances en el diagnóstico molecular han permitido el diagnóstico y la caracterización de la enfermedad tuberculosa,⁴ convirtiendo la PCR para *M. tuberculosis* en una técnica rentable para el diagnóstico precoz, tal y como se muestra en este caso. El equilibrio entre la terapia inmunosupresora y la terapia antituberculosa supone un reto. La inmunidad celular es clave para erradicar *M. tuberculosis* pero, a su vez, amenaza la supervivencia del injerto aumentando el riesgo de rechazo.

En el paciente trasplantado, uno de los principales problemas son las interacciones que la rifampicina presenta con los inmunosupresores, disminuyendo sus niveles y aumentando así, el riesgo de rechazo por lo que la ESCMID recomienda regímenes libres de rifampicina.⁵

Las técnicas de detección de la ITL son la prueba de la tuberculina intradérmica o Mantoux y las técnicas basadas en la detección de interferón gamma en sangre (IGRA). A pesar de que los IGRA presentan una mayor sensibilidad y especificidad, se ha descrito una peor sensibilidad en pacientes candidatos a trasplante. Por ello, el uso de ambas pruebas aumenta ulteriormente la sensibilidad del diagnóstico de la ITL en el paciente sometido a trasplante.⁶ La positividad en una o ambas pruebas obliga al inicio de profilaxis de forma previa al inicio de los inmunosupresores con una reducción en el desarrollo de enfermedad tuberculosa del 60 al 90%.⁷

Si bien las infecciones bacterianas, víricas y fúngicas son las más frecuentemente reportadas, destaca de forma creciente el potencial efecto de las infecciones por micobacterias y parasitarias en la morbimortalidad del paciente trasplantado, así como en la vida media del injerto.⁸ La mayoría de las infecciones son exógenas, sin embargo existen infecciones endógenas que resultan de la reactivación de una infección latente como en el caso que nos ocupa.⁹

Las **infecciones parasitarias** pueden perdurar de manera latente, subclínica o asintomática durante más de 40 años y reactivarse en condiciones de inmunodepresión como en el caso de la estrongiloidiasis, la tripanosomiasis americana, la enfermedad de Chagas o la leishmaniosis.

La **estrongiloidiasis diseminada** acontece en enfermos inmunodeprimidos produciéndose un aumento exponencial de la reproducción larvaria con paso al torrente circulatorio e invasión de tejidos a nivel multisistémico. Es una complicación muy grave y de mal pronóstico que, sin tratamiento, puede producir la muerte.¹⁰

La reactivación de la **enfermedad de Chagas** es infrecuente, sin embargo pueden tener lugar en enfermos inmunodeprimidos en los que puede producirse una multiplicación de las amastigotas intracelulares liberando tripomastigotas en sangre y aumentando así la parasitemia. Las reactivaciones se manifiestan en forma de masas cerebrales (chagomas), meningoencefalitis, miocarditis y raramente en forma de lesiones cutáneas. La reactivación de la infección en pacientes trasplantados presenta una elevada morbimortalidad y se ha relacionado además con el rechazo del órgano.¹¹

En cuanto a la **leishmaniosis**, no existe suficiente evidencia para recomendar un cribado serológico previo al inicio de la inmunosupresión en el paciente trasplantado.^{12,13} Sin embargo, dado que la inmunosupresión se asocia con la progresión a enfermedad sintomática -especialmente en el trasplante renal- se recomienda una monitorización estrecha de los síntomas o signos de la infección en pacientes seropositivos¹⁴ (en nuestro caso, el hipermetabolismo esplénico difuso en el PET-TC hizo pensar en la posibilidad de una LV). A pesar de que el AMO se considera el método de elección para el diagnóstico de LV, con una sensibilidad del 80 al 98% en pacientes receptores de TOS, el diagnóstico se basa en una PCR positiva en sangre, que también se utiliza para el diagnóstico de LV con una sensibilidad del 67%.¹²

DISCUSIÓN

El trasplante renal (TR) ha cambiado radicalmente desde que, en 1906, se realizara por primera vez en el ser humano.¹⁵ Los avances en la técnica quirúrgica y en la inducción y mantenimiento de los inmunosupresores han permitido mejorar la función del injerto. Sin embargo, las infecciones siguen liderando las complicaciones que suceden tras el TR.^{16,17} La mayoría de las que ocurren en el primer mes postrasplante

1. INFECCIÓN EN PACIENTE SOMETIDO A TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

(PT) están relacionadas con la asistencia sanitaria mientras que las que ocurren a partir del año son de origen comunitario. Es entre el mes y el año cuando acontecen las infecciones oportunistas que pueden ser prevenibles mediante profilaxis y/o inmunización.¹⁸ Evitar infecciones en esta etapa exige al clínico conocer, por una parte, el estado neto de inmunosupresión que resulta de las comorbilidades, inmunosupresores previos y actuales, nutrición, rechazo y función renal; y por otra, de las infecciones latentes del receptor y eventualmente del donante.

Para ello, es fundamental una evaluación minuciosa pre, peri y PT que contemple la determinación de subpoblaciones de linfocitos B, T y NK y de niveles de inmunoglobulina G, A y M y un cribado de infección latente que se adecúe al país de procedencia del paciente. Los movimientos migratorios y el incremento de los TOS en países de renta baja han contribuido, sin duda, a que las guías actuales incluyan el cribado de infecciones latentes a menudo desatendidas en países de renta alta.¹²

Este caso ilustra la necesidad de realizar un cribado adecuado al país y lugar de procedencia de un paciente que va a ser sometido a un TR y expone la estrategia para minimizar el riesgo de infección, asegurar la viabilidad del injerto y, por ende, mejorar la calidad de vida del paciente TR. Nuestra paciente procedía de Bolivia, factor epidemiológico de riesgo que debería haber obligado a incluir en el cribado la detección de infecciones causadas por *Strongyloides stercoralis* y *Trypanosoma cruzi*.

Además reunía diversos factores de riesgo, como son la diabetes mellitus, la necesidad de hemodiálisis y el uso de timoglobulina -al tratarse de un trasplante renal de alto riesgo inmunológico- que, junto con la sospecha de ITL, pudieron aumentar el riesgo de desarrollar una enfermedad tuberculosa (la paciente presentaba además de una tuberculosis diseminada, una Leishmaniasis visceral (LV) y una enfermedad de Chagas crónica por la que había recibido benznidazol preTR).

Este caso pone de manifiesto la importancia, no solo del diagnóstico y el inicio del tratamiento de forma precoz, sino también de la prevención de la enfermedad tuberculosa en el paciente receptor de TOS que no realizó.

En nuestro caso, se desconocía el estado serológico previo al trasplante, el hipermetabolismo esplénico difuso en el PET-TC hizo pensar en la posibilidad de una LV. A pesar de que el AMO se considera el método de elección para el diagnóstico de LV, con una sensibilidad del 80 al 98% en pacientes receptores de TOS, en nuestra paciente fue negativo. El diagnóstico se basó en una PCR positiva en sangre, que también se utiliza para el diagnóstico de LV con una sensibilidad del 67%.¹² Se inició anfotericina B liposomal y dado que la evolución fue favorable y a pesar del alto riesgo inmunológico, no se consideró la retirada pero si la disminución del tratamiento inmunosupresor.

CONCLUSIONES

- La globalización y los flujos migratorios han condicionado la aparición de infecciones no endémicas o menos prevalentes en países de renta alta como el nuestro. Ello obliga a considerarlas de forma muy particular en pacientes inmunodeprimidos o susceptibles a inmunodepresión.
- Con el objetivo de prevenir la reactivación de estas infecciones será necesario realizar un cribado individualizado donde se valoren diversos factores como la zona geográfica de procedencia, los viajes internacionales y la exposición a factores epidemiológicos.
- Es fundamental la creación de equipos multidisciplinares que incluyan especialistas en enfermedades infecciosas para garantizar la seguridad del tratamiento inmunosupresor y disminuir el riesgo de infección en pacientes trasplantados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mamishi S, Pourakbari B, Moradzadeh M, van Leeuwen WB, Mahmoudi S. Prevalence of active tuberculosis infection in transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Microb Pathog*. 2020 Feb;139:103894. doi: 10.1016/j.micpath.2019.103894.
2. Lezaic V, Radivojevic R, Radosavljevic G, Blagojevic R, Djukanovic L, Simic S, Cvok T. Does tuberculosis after kidney transplantation follow the trend of tuberculosis in general population? *Ren Fail*. 2001 Jan;23(1):97-106. doi: 10.1081/jdi-100001289.
3. Singh N, Paterson DL. Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clin Infect Dis*. 1998 Nov;27(5):1266-77. doi: 10.1086/514993
4. Acharya B, Acharya A, Gautam S, Ghimire SP, Mishra G, Parajuli N, Sapkota B. Advances in diagnosis of Tuberculosis: an update into molecular diagnosis of Mycobacterium tuberculosis. *Mol Biol Rep*. 2020 May;47(5):4065-4075. doi: 10.1007/s11033-020-05413-7.
5. Aguado JM, Silva JT, Samanta P, Singh N. Tuberculosis and Transplantation. *Microbiol Spectr*. 2016 Nov;4(6). doi: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0005-2016. PMID: 27809952.
6. Yang Y, Wang HJ, Hu WL, Bai GN, Hua CZ. Diagnostic Value of Interferon-Gamma Release Assays for Tuberculosis in the Immuno-compromised Population. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Feb 10;12(2):453. doi: 10.3390/diagnostics12020453. PMID: 35204544; PMCID: PMC8871457.
7. Currie AC, Knight SR, Morris PJ. Tuberculosis in renal transplant recipients: the evidence for prophylaxis. *Transplantation*. 2010 Oct 15;90(7):695-704. doi: 10.1097/TP.0b013e3181ecea8d. PMID: 20647975.
8. Silvia F, Simona F, Fabrizio B. Solid Organ Transplant and Parasitic Diseases: A Review of the Clinical Cases in the Last Two Decades. *Pathogens*. 2018;7(3):E65.
9. Len O, Los-Arcos I, Aguado JM, Blanes M, Bodro M, Carratalà J, Cordero E, Fariñas MC, Fernández-Ruiz M, Fortún J, Gavalda J, López-Medrano F, López-Vélez R, Lumberras C, Mahillo B, Marcos MÁ, Martín-Dávila P, Montejo JM, Moreno A, Muñoz P, Norman F, Pérez-Sáenz JL, Pumarola T, Sabé N, San-Juan R, Vidal E, Domínguez-Gil B; Grupo de Estudio de la Infección en el Trasplante (GESITRA) of the Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) and the Organización Nacional de Trasplantes (ONT). Selection criteria of solid organ donors in relation to infectious diseases: A Spanish consensus. *Transplant Rev (Orlando)*. 2020 Apr;34(2):100528. doi: 10.1016/j.tre.2020.100528.
10. Martínez-Pérez A, Roure Díez S, Belhassen-García M, Torrús-Tendero D, Pérez-Arellano JL, Cabezas T, Soler C, Díaz-Menéndez M, Navarro M, Treviño B, Salvador F; Soil-Transmitted Helminths' Study Group of the Spanish Society of Tropical Medicine and International Health (SEMTSI). Management of severe strongyloidiasis attended at reference centers in Spain. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018 Feb 23;12(2):e0006272. doi: 10.1371/journal.pntd.0006272.
11. Cicora F, Ecurra V, Bibolini J, Petroni J, González I, Roberti J. Cerebral trypanosomiasis in a renal transplant recipient. *Transpl Infect Dis*. 2014 Oct;16(5):813-7. doi: 10.1111/tid.12265.
12. La Hoz RM, Morris M; Infectious Diseases Community of Practice of the American Society of Transplantation. Tissue and blood protozoa including toxoplasmosis, Chagas disease, leishmaniasis, Babesia, Acanthamoeba, Balamuthia, and Naegleria in solid organ transplant recipients- Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019 Sep;33(9):e13546. doi: 10.1111/ctr.13546.
13. Van Griensven J, Carrillo E, López-Vélez R, Lynen L, Moreno J (2014) Leishmaniasis in immunosuppressed individuals. *Clin Microbiol Infect* 20:286-299
14. Gajurel K, Dhakal R, Deresinski S (2017) Leishmaniasis in solid organ and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Transplant*. <https://doi.org/10.1111/ctr.12867>
15. Barker CF, Markmann JF. Historical overview of transplantation. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013 Apr 1;3(4):a014977. doi: 10.1101/cshperspect.a014977.
16. Fishman JA. Infection in Organ Transplantation. *Am J Transplant*. 2017 Apr;17(4):856-879. doi: 10.1111/ajt.14208. Epub 2017 Mar 10. PMID: 28117944.
17. Van Delden C, Stampf S, Hirsch HH, Manuel O, Meylan P, Cusini A, Hirzel C, Khanna N, Weisser M, Garzoni C, Boggian K, Berger C, Nadal D, Koller M, Saccilotto R, Mueller NJ; Swiss Transplant Cohort Study. Burden and Timeline of Infectious Diseases in the First Year After Solid Organ Transplantation in the Swiss Transplant Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2020 Oct 23;71(7):e159-e169. doi: 10.1093/cid/ciz1113.
18. Agrawal A, Ison MG, Danziger-Isakov L. Long-Term Infectious Complications of Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022 Feb;17(2):286-295. doi: 10.2215/CJN.15971020. Epub 2021 Apr 20. PMID: 33879502; PMCID: PMC8823942.

MASA PULMONAR EN UN PACIENTE CON TRASPLANTE CARDÍACO

Fayos Pérez M., González-Olmedo J., Caso J.M., Pérez de Ayala A., López-Medrano F.

Palabras clave: trasplante, *Rhodococcus*, malacoplaquia.

PRESENTACIÓN

Se presenta el caso de un paciente trasplantado cardíaco que ingresó para estudio de fiebre y de una lesión pulmonar. En los hemocultivos, se aisló *Rhodococcus equi* y el paciente presentó bacteriemia persistente y progresión de la lesión pulmonar, a pesar de tratamiento antibiótico prolongado.

CASO CLÍNICO

Antecedentes y enfermedad actual

Varón de 54 años trasplantado cardíaco en noviembre de 2022, por infarto agudo de miocardio con shock cardiogénico por rotura del septo interventricular, bloqueo auriculoventricular completo y disfunción biventricular severa. Destaca una serología de *Toxoplasma* D-/R-, de Citomegalovirus (CMV) D+/R-, y un tratamiento habitual con tacrolimus 4 mg, prednisona 10 mg, candesartán, pravastatina y valganciclovir profiláctico. A los siete meses del trasplante, el paciente comenzó con clínica de 15 días de evolución de fiebre de hasta 38,6 °C y tos con expectoración blanquecina que no cede a pesar de pauta de 3 días de azitromicina. Negaba disnea, dolor torácico, mareos o síncope. En el momento de la exploración en Urgencias, el paciente se encontraba estable hemodinámicamente, afebril y eupneico en reposo. Presentaba una auscultación cardíaca rítmica y sin soplos, una auscultación pulmonar con murmullo vesicular conservado, un abdomen sin hallazgos patológicos y miembros inferiores sin edemas o signos de congestión. En el miembro superior derecho, se objetivó una lesión nodular subcutánea (Figura 1A).

Pruebas complementarias

En la analítica realizada en Urgencias, destacaba una anemia leve con hemoglobina de 10.5 g/dL, hiperglucemia de 205 mg/dL, una enfermedad renal crónica levemente reagudizada con creatinina 1.81 mg/dL y filtrado glomerular (CKD-EPI) de 41 mL/min/1.73m², proteína C reactiva de 10.69 mg/dL y LDH de 353 U/L. El electrocardiograma evidenciaba ritmo sinusal a 100 lpm con FC normal, QRS estrecho con eje normal y QT corregido de 440 ms. Asimismo, se solicitó una radiografía de tórax en la que se observó una consolidación en lóbulo superior izquierdo con una posible cavitación en su interior, sin otras alteraciones acompañantes a nivel del parénquima pulmonar y con senos costofrénicos libres (Figura 1B).

Dados los hallazgos de la radiografía de tórax, durante el ingreso se realizó una tomografía axial computarizada (TC) de tórax con contraste intravenoso, en el que se objetivó una consolidación en el lóbulo superior izquierdo con un área hipodensa de 2 cm con pequeñas burbujas aéreas, nodulillos centrolobulillares en vidrio deslustrado en lóbulo medio y lingula; y algunos ganglios paratraqueales e hiliares izquierdos de hasta 10 mm (Figura 2A). Se realizó también una tomografía de emisión de positrones (PET-TAC), donde se observó actividad metabólica en el foco de consolidación en lóbulo superior derecho y en la zona de esternotomía media (Figura 2B). Se realizó, asimismo, una resonancia magnética craneal, que descartó afectación cerebral y un ecocardiograma transtorácico, que mostró un injerto normofuncionante sin datos de endocarditis.

En dos botellas de hemocultivos solicitados en Urgencias, se aislaron cocos gram positivos, finalmente informados como *R. equi*. Ante la sospecha de infección diseminada con afectación pulmonar y posiblemente cutánea, se inició pauta antibiótica con meropenem y azitromicina. Pese a esta co-

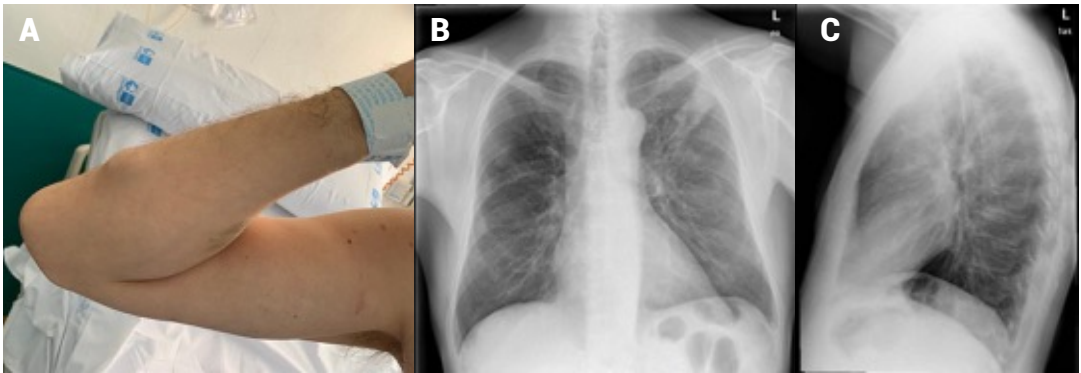


Figura 1. Exploración física y pruebas complementarias del paciente en Urgencias. Imagen 1A: Nódulo subcutáneo que se observó en la exploración del paciente a su llegada a Urgencias. Imagen 1B: Radiografía de tórax realizada en Urgencias, que evidencia consolidación pulmonar en lóbulo superior izquierdo.

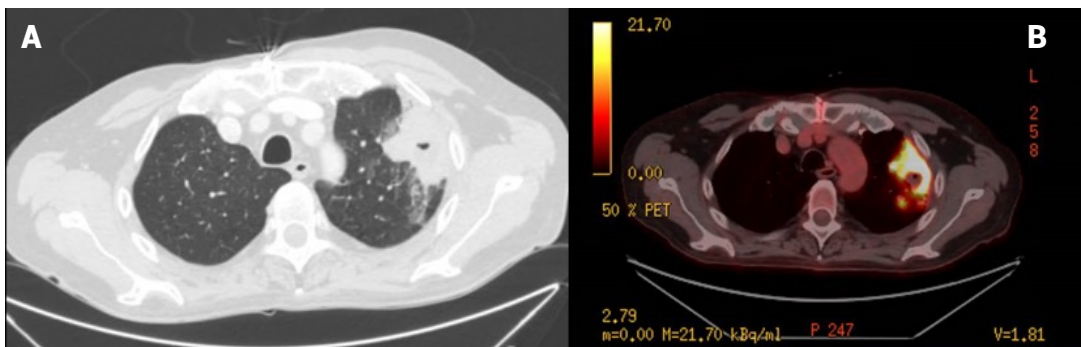


Figura 2. Cortes axiales del TC (A) y el PET-TAC (B), que demuestran la presencia de una consolidación cavitada en lóbulo superior izquierdo con actividad metabólica.

bertura, los hemocultivos persistieron positivos, por lo que se decidió añadir linezolid, con ajuste de la pauta de inmunosupresión y, con ello, los hemocultivos de control resultaron estériles. Se realizó también una punción ecoguiada de la lesión nodular del miembro superior derecho, descrita como polilobulada, intensamente vascularizada y de dimensiones de 2,4 x 1,4 x 2,5 cm. En el cultivo de la biopsia, se objetivó crecimiento de *Fusarium* sp. (Figura 3A y 3B) con hallazgos anatómo-patológicos de reacción inflamatoria granulomatosa, focos abscesificados y micelios tabicados (Figura 3C). Ante la confirmación diagnóstica de una infección por *Fusarium* de piel y partes blandas, se decidió realizar una resección quirúrgica con bordes libres y una cobertura antifúngica con anfotericina B liposomal, anidulafungina e isavuconazol (Figura 3D y 3E). El paciente presentó deterioro de su función renal, en contexto de tratamiento con anfotericina B liposomal, que requirió hidratación y ajuste de dosis de antimicrobianos y antifúngicos.

Al cabo de 6 semanas de tratamiento antibiótico, se solicitó un PET-TAC de control con evidencia de disminución en tamaño y metabolismo de la consolidación del lóbulo superior izquierdo, así como de la adenopatía hiliar izquierda. Dada la buena evolución radiológica, se decidió suspender el tratamiento con meropenem y azitromicina, y el linezolid se modificó por tedizolid para disminuir la posibilidad de efectos

1. INFECCIÓN EN PACIENTE SOMETIDO A TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

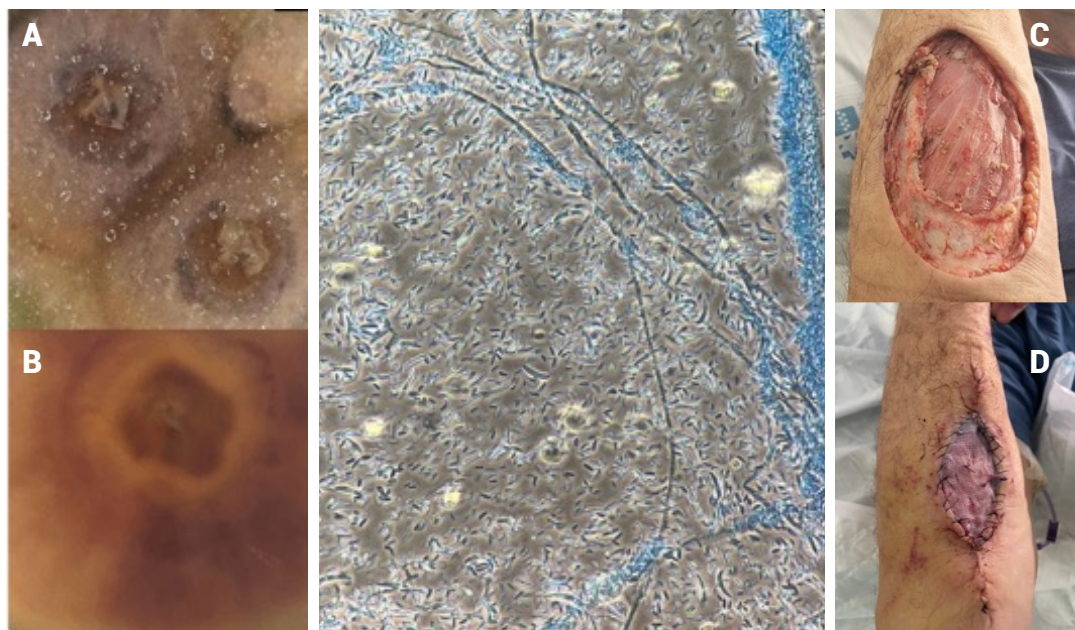


Figura 3. Aislamiento de *Fusarium* spp.: en el anverso de la placa de Petri se observan colonias con apariencia algodonosa, de color blanquecino y rosado con un tono levemente púrpura en el centro (A); en el reverso de la placa se aprecia el característico color morado oscuro hacia el borde de la colonia (B). Asimismo, al microscopio se observaron estructuras de reproducción y sobrevivencia, como hifas, macroconidias y microconidias (C). En la imagen D se observa el brazo del paciente tras la resección con bordes libres, y en la imagen E se aprecia la reconstrucción posterior por parte de Cirugía Plástica.

adversos. Respecto al tratamiento antifúngico, se suspendió la pauta con anidulafungina e isavuconazol tras 3 semanas, y se mantuvo la anfotericina B liposomal durante un total de 4 semanas.

Diagnóstico y evolución

Por tanto, ante el diagnóstico de neumonía cavitada en lóbulo superior izquierdo con bacteriemia por *R. equi* e infección fúngica de partes blandas por *Fusarium*, con buena respuesta al tratamiento y con mejoría de la función renal, se decidió alta a domicilio con tratamiento antibiótico vía oral con azitromicina y tedizolid. Se solicitó también prueba de imagen de control posterior para plantear una intervención quirúrgica diferida, según la evolución radiológica.

Tras un ingreso por un episodio de colitis por CMV, en agosto de 2023, el paciente consultó de nuevo en noviembre 2023 por clínica de 10 días de evolución de astenia progresiva con sudoración profusa, fiebre y tos seca.

En la radiografía y TC de tórax realizados a su ingreso, se objetivó progresión de la lesión pulmonar y de la adenopatía hiliar izquierda, así como la aparición de un nuevo nódulo pulmonar de 5 mm en el lóbulo superior derecho. Se solicitaron hemocultivos, en los que se aisló nuevamente *R. equi*. Por este motivo, se reintrodujo el tratamiento con meropenem a la pauta basal de azitromicina y tedizolid.

Pese a ello, los hemocultivos persistieron positivos durante un mes, por lo que se añadió también rifabutina al tratamiento y el paciente fue valorado por Cirugía Torácica para plantear una resección quirúrgica, dado el mal control del foco pese a tratamiento médico. El paciente fue valorado, asimismo, por Dermatología por la aparición de lesiones en el cuello compatibles con *Moluscum contagiosum*, tratado de forma tópica con buena evolución.

Finalmente, se decidió realizar una intervención quirúrgica con lobectomía superior izquierda mediante toracotomía media (**Figura 4A**). En la pieza de lobectomía, se aisló *R. equi* y Anatomía Patológica informó como parénquima pulmonar de patrón enfisematoso, con zona de destrucción y áreas organizativas. Esta imagen histológica fue compatible con malacoplaquia, atribuible a infección por *R. equi*, con inclusiones intracitoplasmáticas PAS y Grocott positivas en las áreas granulomatosas. Sin embargo, con la técnica de Von Kossa, no fue posible poner de manifiesto cuerpos de Michaelis–Gutmann.

Tras la cirugía, el paciente presentó buena evolución clínica y radiológica (**Figura 4B**) con hemocultivos de control negativos, por lo que se decidió dar el alta médica con una pauta oral prolongada de rifabutina, azitromicina y tedizolid, hasta nueva prueba de imagen de control.

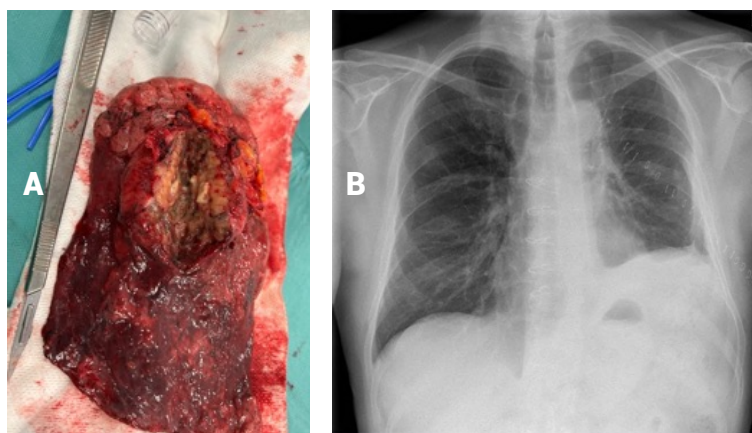


Figura 4. Pieza de lobectomía superior izquierda tras la cirugía (A) y radiografía de torax tras la intervención (B), sin evidencia de infiltrados ni consolidaciones pulmonares.

RHODOCOCCLUS EQUI Y MALACOPLAQUIA

Rhodococcus equi es un microorganismo aerobio obligado, grampositivo, ácido resistente variable, que se encuentra comúnmente en el suelo. En la célula, infecta los macrófagos y los polimorfonucleares y causa neumonía granulomatosa y absceso de pulmón.¹ Es un patógeno que afecta principalmente a pacientes inmunodeprimidos con alteraciones de la inmunidad celular, en tratamiento inmunosupresor, con neoplasias hematológicas o con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).¹

La manifestación clínica más frecuente es la neumonía en lóbulos superiores con inicio de clínica insidiosa y una evolución natural a la cavitación al cabo de unas cuatro semanas de enfermedad. La presencia de bacteriemia oscila entre el 30% y 80%, y la diseminación bacteriana puede originar abscesos a distancia.¹ Las pautas de tratamiento recomendadas incluyen un macrólido asociado a rifampicina, quinolonas o vancomicina y los procedimientos quirúrgicos se recomiendan en los casos en los que no existe buena respuesta al tratamiento farmacológico.²

La duración y la pauta de tratamiento deben determinarse según la naturaleza de la lesión y el estado inmunológico del paciente. La neumonía no complicada puede responder a 10 - 14 días de tratamiento, mientras que las lesiones cavitadas o las masas pulmonares, como en el caso presente, deben tratarse durante períodos de tiempo más prolongados, ante el riesgo de recaída.² El tratamiento debe mantenerse hasta obtener la estabilidad clínica, negativización de los cultivos y desaparición de la imagen radiológica.

El término **malacoplaquia** se describe como una reacción inflamatoria caracterizada por una actividad defectuosa de los macrófagos que conduce a la acumulación de masas granulomatosas que, a menudo, pueden confundirse con tumores, ya sea con una neoplasia maligna primaria o una enfermedad metastásica.³ Esta entidad fue descrita inicialmente por Michaelis y Gutmann, en 1902,³ y se han documentado alrededor de 100 casos desde que la afección se describió por primera vez en humanos, en 1967.⁴

1. INFECCIÓN EN PACIENTE SOMETIDO A TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

R. equi es el patógeno que más comúnmente se identifica en la malacoplaquia pulmonar.⁵ En cuanto su patogénesis, se ha sugerido que la actividad lisosomal de los macrófagos, responsable de la fagocitosis, puede estar alterada. El depósito de calcio y hierro en los glicolípidos bacterianos residuales dentro de los lisosomas defectuosos de los macrófagos forma los cuerpos de Michaelis-Gutmann, que son patognomónicos de la malacoplaquia.^{5,6} Pese a que en este caso no se evidenciaron los cuerpos de Michaelis-Gutman mediante la técnica de Von Kossa, si que se observaron inclusiones intracitoplasmáticas áreas granulomatosas con tinción de PAS y Grocott positivas, con un cultivo positivo para *R. equi*, lo cual permitió confirmar el diagnóstico de malacoplaquia secundaria a la infección por *R. equi*.

Una revisión de 1998 describió 12 casos documentados de infección por *R. equi* en receptores de trasplante (8 renales, 2 cardíacos y 1 hepático y 1 trasplante alogénico de médula ósea).⁷ El 80% presentó afectación pulmonar con un tiempo medio hasta la aparición de la infección de 42,5 meses tras el trasplante. Los síntomas más comúnmente asociados fueron fiebre, en un 60% y tos, en un 50%. El 50% de los pacientes requirieron intervención quirúrgica y el 88% recibieron antibióticos. Nuestro caso coincide, en cuanto a la presentación clínica y manejo documentados, aunque difiere en que la infección por *Rhodococcus* apareció al cabo de 7 meses del trasplante.

DISCUSIÓN

El pronóstico de una infección pulmonar por *R. equi* puede ser fatal en un paciente inmunodeprimido si no se administra tratamiento antibiótico de forma rápida y agresiva y, en los casos de infección localizada que no responde al tratamiento, puede ser necesaria la resección quirúrgica. La mortalidad global de la infección por este patógeno puede ser del 20-25%.⁸ Además, la clínica puede ser inespecífica, y los resultados iniciales de laboratorio y microbiología pueden no ser reveladores, por lo que es necesario un alto índice de sospecha diagnóstica en pacientes con trasplante de órgano sólido.⁹ Pese a que la infección por *R. equi* está asociada con la exposición a caballos o cabras, nuestro paciente no tuvo exposición conocida a animales o equipos de granja.

Dada la escasez de casos notificados, especialmente en pacientes trasplantados, actualmente faltan directrices de tratamiento. La elección del tratamiento antibiótico se basa en pruebas de sensibilidad *in vitro*, pero estos estudios no siempre se correlacionan con la actividad *in vivo*⁷ y, debido a que existe una elevada tasa de mutantes resistentes, es preferible usar siempre asociaciones de dos o más antibióticos.¹⁰ Como *R. equi* es un microorganismo intracelular, para tratar a estos pacientes es aconsejable el uso de un macrólido en combinación con un carbapenem, una quinolona, linezolid o rifampicina.¹⁰ Cabe destacar que en los pacientes con trasplante de órgano sólido se debe tener especial cuidado elección de antibióticos, dada la posibilidad de interacción con los fármacos inmunosupresores.¹¹ En este caso, pese a una pauta prolongada con un macrólido, tedizolid y un carbapenem asociado durante los periodos de ingreso, el paciente presentó mala evolución con progresión radiológica y bacteriemia persistente.

La resección o desbridamiento quirúrgicos han demostrado una mejor supervivencia cuando se realizan en combinación con el tratamiento antimicrobianos,¹² y nuestra experiencia confirma que, a parte del tratamiento antibiótico, el manejo de los pacientes con enfermedad pleuropulmonar por *R. equi*, debe incluir una valoración temprana por parte de cirugía torácica. La cirugía está indicada en pacientes con buen estado funcional con enfermedad focal y resecable. Pese a que la resección puede ser dificultosa debido a la inflamación y friabilidad de los tejidos, es fundamental reseca todos los tejidos afectados, como ganglios linfáticos, estructuras grasas y óseas.⁹ A pesar de un desbridamiento completo, todos los pacientes deben seguir tomando antibióticos a largo plazo después de la operación. Asimismo, es importante destacar que este proceso puede simular un proceso neoplásico y, por lo tanto, debe descartarse la presencia de células malignas mediante anatomía patológica, tal y como se hizo en el presente caso.

En los paciente inmunodeprimidos, la infección por *R. equi* también puede asociarse a otros patógenos, como *Leishmania*, *Nocardia*, *Pneumocystis carinii*, Citomegalovirus o *Mycobacterium tuberculosis*.¹ Pese a que en un primer momento la aparición del nódulo subcutáneo en el miembro superior derecho se orientó como una posible afectación cutánea de una infección diseminada por *R. equi*, nuestro caso

se asoció a una infección de piel y partes blandas por *Fusarium* y un episodio intercurrente de colitis por CMV. Este hecho pone de manifiesto la importancia de descartar siempre otras infecciones cuando nos enfrentamos a una infección por *Rhodococcus* en un paciente trasplantado.

CONCLUSIONES

- ⊗ La infección por *R. equi* debe estar incluida en el diagnóstico diferencial de neumonía en el paciente inmunodeprimido.
- ⊗ Una pauta antibiótica prolongada en combinación con la cirugía, tiene un papel fundamental en los casos de neumonía cavitada por *Rhodococcus*.
- ⊗ En este caso, la infección diseminada por *R. equi* con bacteriemia persistente fue inicialmente tratada con antibióticos con fracaso terapéutico, seguido de una resección quirúrgica del tejido afectado, que permitió la confirmación diagnóstica y con una excelente respuesta clínica y radiológica. Por tanto, nuestra experiencia recalca la importancia de la resección quirúrgica del tejido pulmonar afectado como complemento de la terapia antimicrobiana para el tratamiento de la infección por *Rhodococcus*.

BIBLIOGRAFÍA

1. I GB. *Rhodococcus equi*: Aspectos Microbiológicos y Clínicos, Servicio de Microbiología. Hospital Universitario de Getafe. Madrid. Infect Dis Clin Microbiol 2011;29(Suppl 5):59–65 2011.
2. Lin WV, Kruse RL, Yang K, Musher DM. Diagnosis and management of pulmonary infection due to *Rhodococcus equi*. Clin Microbiol Infect. 2019;25(3):310-315.
3. Mandal P, Wallace WA, Skwarski KM. Pulmonary malakoplakia: a rare presentation mimicking extensive stage IV lung cancer. Eur Respir J. 2011;38(4):983-985.
4. Golub B, Falk G, Spink WW. Lung abscess due to *Corynebacterium equi*. Report of first human infection. Ann Intern Med. 1967;66(6):1174-1177.
5. Gupta K, Thakur S. Pulmonary malakoplakia: a report of two cases. Indian J Pathol Microbiol. 2011;54(1):133-135.
6. Dasgupta P, Womack C, Turner AG, Blackford HN. Malakoplakia: von Hansemann's disease. BJU Int. 1999;84(4):464-469.
7. Munoz P, Burillo A, Palomo J, Rodríguez-Creixems M, Bouza E. *Rhodococcus equi* infection in transplant recipients: case report and review of the literature. Transplantation. 1998;65(3):449-453.
8. Segovia J, Pulpon LA, Crespo MG, et al. *Rhodococcus equi*: first case in a heart transplant recipient. J Heart Lung Transplant. 1994;13(2):332-335.
9. Stiles BM, Isaacs RB, Daniel TM, Jones DR. Role of surgery in *Rhodococcus equi* pulmonary infections. J Infect. 2002;45(1):59-61.
10. Willingham-Lane JM, Berghaus LJ, Berghaus RD, Hart KA, Giguere S. Effect of Macrolide and Rifampin Resistance on the Fitness of *Rhodococcus equi*. Appl Environ Microbiol. 2019;85(7).
11. Weinstock DM, Brown AE. *Rhodococcus equi*: an emerging pathogen. Clin Infect Dis. 2002;34(10):1379-1385.
12. Harvey RL, Sunstrum JC. *Rhodococcus equi* infection in patients with and without human immunodeficiency virus infection. Rev Infect Dis. 1991;13(1):139-145.

LA INMUNOSUPRESIÓN COMO “CAJA DE PANDORA”: MÚLTIPLES COMPLICACIONES INFECCIOSAS TRAS EL TRASPLANTE CARDÍACO

Fernández López I, Cepa Diez F, Machado Vilchez M., Reigadas E., García-Clemente P., Martínez Solano J., Sousa I., Muñoz García P., Valerio Minero M.

Palabras clave: trasplante cardíaco, mediastinitis, aspergilosis invasiva.

PRESENTACIÓN

La aspergilosis es la infección fúngica invasiva más frecuente en el trasplante cardíaco,¹ con elevada mortalidad y se carece de un claro consenso para abordar su profilaxis. Presentamos el caso de un varón trasplantado cardíaco, con infección tuberculosa latente que, en los primeros 3 meses del trasplante, presentó mediastinitis bacteriémica, aspergilosis pulmonar invasiva probable y una neumonía polimicrobiana por 3 bacilos.

CASO CLÍNICO

Varón de 66 años, natural de Marruecos (último viaje a su país de origen hacía 2 años). Antecedentes de hipertensión arterial (HTA), dislipemia (DL) y exfumador con un índice de paquetes-año (IPA) de 40. Recibió trasplante cardíaco ortotópico el 06/10/2023 por miocardiopatía dilatada de origen isquémico, con FEVI severamente deprimida.

Se administró, como inducción, basiliximab, micofenolato de mofetilo y metilprednisolona a dosis altas y como mantenimiento, micofenolato de mofetilo, tacrolimus y dosis descendentes de prednisona.

Recibió profilaxis con ganciclovir/valganciclovir (Citomegalovirus -CMV- D+/R+), trimetoprim-sulfametoxazol (*Toxoplasma* D-/R+) e isoniazida (*Interferon gamma release assay* -IGRA- positivo con estudio negativo para tuberculosis activa). Recibió profilaxis antifúngica con anidulafungina que fue suspendida 7 días antes de lo previsto, debido a un aumento mantenido de transaminasas (probablemente multifactorial).

Presentó una mediastinitis posquirúrgica, el día +14 del trasplante, con aislamiento de *S. epidermidis* meticilin-resistente en biopsias pericárdicas (cultivo y PCR 16S panbacteriana positivos). Se realizó limpieza quirúrgica y completó 4 semanas de tratamiento intravenoso con vancomicina, seguido de 2 semanas de terapia con linezolid oral, permaneciendo afebril y con injerto normofuncionante.

El 14/12/23 el paciente reingresó por empeoramiento respiratorio con requerimientos de oxígeno a bajo flujo con gafas nasales hasta 3L, elevación de reactantes de fases aguda (RFA) (leucocitosis de 12.000/microlitro a expensas de neutrofilia, PCR de 50 mg/L) y febrícula (máxima temperatura axilar: 37.8°C). A la exploración, no se objetivó inestabilidad esternal. Se realizó una radiografía de tórax que no mostró hallazgos significativos.

Se realizó una tomografía axial computarizada (TC) de tórax (**Figura 1**), que objetivó:

- Dehiscencia de esternotomía con colecciones organizadas en el tejido celular subcutáneo adyacente y en mediastino anterior, compatible con mediastinitis.
- Múltiples opacidades pseudonodulares pulmonares en lóbulos superiores e inferiores, una de ellas en lóbulo superior derecho con cavitación central.

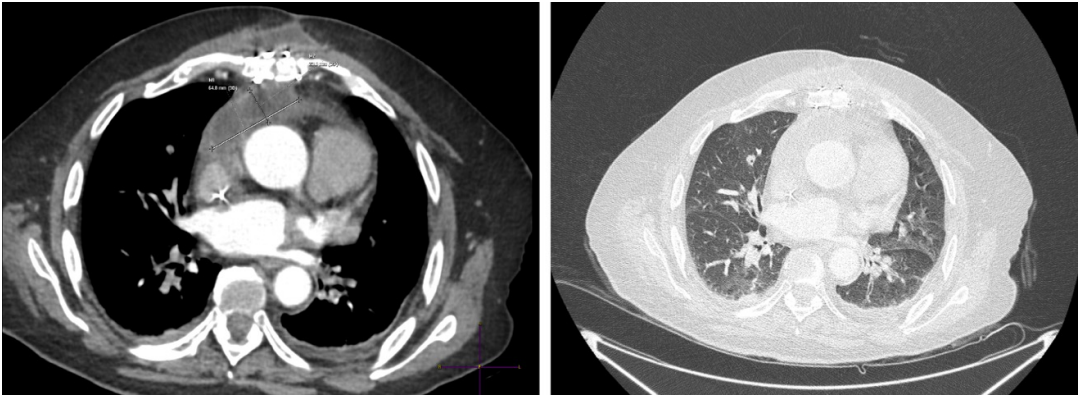


Figura 1. TC de tórax: datos de mediastinitis (izquierda) y múltiples opacidades pseudonodulares pulmonares (derecha) con una de ellas en lóbulo superior derecho cavitada.

Llegado este punto, nos planteamos dos problemas: por un lado, una probable mala evolución de una mediastinitis previa y, por otro, la aparición de infiltrados pulmonares bilaterales (alguno de ellos cavitado). Se inició tratamiento empírico con piperacilina/tazobactam, linezolid y anidulafungina.

Fue valorado por Cirugía Cardíaca quienes desaconsejaron la cirugía de limpieza esternal y optaron por un manejo conservador.

En la **Figura 2**, se expone el diagnóstico diferencial que desarrolló nuestro equipo ante las lesiones pulmonares cavitadas y que guió las pruebas complementarias solicitadas. Se consideraron patologías infecciosas y no infecciosas.

LESIONES PULMONARES CAVITADAS

BACTERIANAS

GRAM POSITIVOS - <i>S. aureus</i> - <i>Streptococcus</i> spp. - <i>Nocardia</i> spp.* - <i>Actinomyces</i> spp. - <i>Rhodococcus</i> spp.*	GRAM NEGATIVOS - <i>Pseudomonas aeruginosa</i> - <i>Klebsiella pneumoniae</i> - <i>Legionella</i> spp. - <i>Francisella tularensis</i> - <i>Enterobacterias</i> - Infrecuente: <i>Burkholderia pseudomallei</i>, <i>Salmonella</i> spp.*	MICOBACTERIANA* - <i>M. tuberculosis</i> - <i>Micobacterias</i> no tuberculosas (especialmente MAC, <i>M. kansasii</i>)	VÍRICAS (raro) CMV*
			PARASITARIAS (raro) <i>Echinococcus</i> spp., <i>Entamoeba histolytica</i> , <i>Paragonimus westermani</i>

Mecanismo de lesiones cavitarias de origen bacteriano:

- *Infección pulmonar necrotizante (infección aguda monobacteriana por germen piogénico) o absceso pulmonar (polimicrobiano)
- *Émbolos sépticos pulmonares (por ejemplo, en endocarditis tricuspídea, Síndrome de Lemierre, catéteres intravasculares)

FÚNGICAS

LEVADURAS - <i>Cryptococcus</i> spp.	HIFAS* - <i>Aspergillus</i> spp. - <i>Fusarium</i> spp. - Mucorales	DIMÓRFICOS* - <i>Histoplasma</i> spp. - <i>Coccidioides</i> spp. - <i>Blastomices</i> spp.
---	--	---

RARO*
Pneumocystis jirovecii, *Talaromyces marneffeii*, *Paracoccidioides* spp.

CAUSAS NO INFECCIOSAS

TUMORALES - Ca pulmonar, sobre todo epidermoide. - Metástasis - Linfoma (postrasplante*)	REUMATOLÓGICAS - Granulomatosis con poliangeitis (Wegener) - Artritis reumatoide - Sarcoidosis	OTRAS - TEP > infarto pulmonar - Bronquiectasias - Neumonía organizada criptogénica
---	---	---

*Etiologías infrecuentes, prácticamente exclusivas del paciente inmunocomprometido como el receptor de trasplante.

Figura 2. Diagnóstico diferencial de lesiones pulmonares cavitadas.

1. INFECCIÓN EN PACIENTE SOMETIDO A TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

Las patologías autoinmunes eran poco probables por la terapia inmunosupresora. El origen tumoral parecía difícil por la cronología aguda del cuadro. El tromboembolismo pulmonar (TEP) se descartó con el TC. La principal sospecha fue un origen infeccioso por la presentación aguda, la inmunosupresión y la fiebre con elevación de RFA.

Se obtuvieron los siguientes resultados: hemocultivos, positivos 3/3 para *S. epidermidis* metiliclin-R; cultivo de esputo con beta-D-glucano en suero, positivo de 19.17pg/mL y antígeno de *Aspergillus* (GM) en suero, negativo de 0.15 ng/mL; esputos para micobacterias (x3) con auramina, negativa y PCR *M. tuberculosis*, negativa; PCR de CMV en sangre, indetectable.

A pesar del tratamiento mencionado, el paciente evolucionó de forma tórpida con RFA en meseta y estancamiento respiratorio. El TC de tórax de control, realizado el 21/12, objetivó mejoría de las colecciones mediastínicas y empeoramiento de imágenes pulmonares.

El 22/12 se realizó lavado broncoalveolar (BAL) y se extrajeron nuevamente biomarcadores fúngicos. En suero: antígeno (Ag) criptocócico negativo, GM negativo (0.18 ng/ml), beta-D-glucano positivo (29 pg/ml). GM en BAL: 5.91ng/mL (positivo). Los resultados del BAL se exponen en **Tabla 1**.

Tras el cultivo, se ajustó tratamiento con: cefiderocol i.v. (2 g/8h), daptomicina i.v. (a dosis 10 mg/Kg/24h) e isavuconazol v.o. (200 mg/8h durante las primeras 48h, seguido de 200 mg/24h como mantenimiento).

En este momento, nos encontrábamos ante un paciente trasplantado cardíaco y con infección tuberculosa latente (en tratamiento con isoniazida) que, en los primeros 3 meses del trasplante, presentó: mediastinitis bacteriémica por *S. epidermidis* metiliclin-resistente, aspergilosis pulmonar invasiva probable, según los criterios de la EORTC/MSG² (con profilaxis previa con candinas, aunque suspendida antes de fecha prevista por toxicidad hepática) y una neumonía polimicrobiana por 3 bacilos gramnegativos, entre ellos *Acinetobacter baumannii* XDR (*extensively drug-resistant*) solo sensible (S) a cefiderocol.

Tras el tratamiento dirigido, presentó mejoría clínica y analítica, TC de control (08/01/24) con disminución de colección en mediastino anterior y de las opacidades pseudonodulares bilaterales. Completó 2 semanas de tratamiento con cefiderocol y daptomicina y, posteriormente, recibió 4 semanas más de tratamiento con linezolid.

Actualmente, pasados 4 meses, se encuentra estable en domicilio y continúa en tratamiento con isavuconazol, realizando seguimiento ambulatorio con Cardiología y Enfermedades Infecciosas.

CULTIVO BACTERIOLÓGICO
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> : entre 10.000 y 20.000 UFC/mL
<i>Klebsiella variicola</i> : >100.000 UFC/mL
<i>Acinetobacter baumannii</i> : entre 70.000 y 80.000 UFC/mL (XDR, sólo S a cefiderocol).
MICOBACTERIAS
Auramina negativa.
PCR <i>M. tuberculosis</i> : negativa.
Cultivo de micobacterias: negativo tras 6 semanas de incubación.
HONGOS
<i>Aspergillus fumigatus</i> complex. 3 UFC en tubo y placa.
SENSIBLE (S) a anfotericina B, isavuconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol
<i>Aspergillus flavus</i> . 11 UFC en tubo.
DIAGNÓSTICO MOLECULAR
PCR <i>Pneumocystis jirovecii</i> : negativa

Tabla 1. Resultados microbiológicos en BAL.

MEDIASTINITIS Y ASPERGILOSIS INVASIVA

La **mediastinitis** se presenta entre el 1 y el 5% de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca,³ con incidencia incluso superior tras trasplante cardíaco (2,5-6,5%).^{4,5} Existen factores de riesgo reconocidos: obesidad y diabetes mellitus (DM) mal controlada.⁶ La mayoría de los casos de mediastinitis aparecen en los primeros 7-14 días tras la cirugía, siendo menos frecuentes las que aparecen pasado un mes de la intervención. En su mayor parte las mediastinitis son monomicrobianas, siendo el principal agente (>60%) del género *Staphylococcus* (*S. aureus* meticilin-sensible, *S. aureus* meticilin-resistente y *Staphylococcus coagulasa* negativos), seguidos de bacilos-gram negativos hasta en un 15-25% de casos, que suelen ser de aparición más precoz y peor pronóstico. La clínica es variada pudiendo presentarse en forma de fiebre y signos de infección a nivel de la esternotomía, aunque no es infrecuente la ausencia de signos inflamatorios en la herida quirúrgica. Muchas veces, el diagnóstico no es evidente y ha de sospecharse en pacientes con fiebre y elevación inespecífica de RFA o ante la presencia de hemocultivos positivos (especialmente si se aísla *S. aureus*) en los primeros 90 días tras la cirugía, ya que la bacteriemia ocurre hasta en un 59% de las mediastinitis posquirúrgicas.³

Ante la sospecha de mediastinitis, se ha de llevar a cabo un TC de tórax, preferiblemente pasadas 2 semanas de la cirugía, cuando la presencia de colecciones o gas ya no son habituales.³

Las guías recomiendan iniciar tratamiento empírico tan pronto como se sospeche dicha afección, con cobertura para cocos gram positivos (daptomicina/vancomicina) y bacilos gramnegativos (piperacilina/tazobactam o meropenem). Se recomienda tratamiento intravenoso durante, al menos, 2 semanas y, tras ello, (en caso de estabilidad clínica y preferiblemente tras control quirúrgico del foco) paso a terapia vía oral con fármacos dirigidos con buena biodisponibilidad por esta vía (levofloxacino, clindamicina, linezolid) para completar un ciclo de 4 a 6 semanas, prorrogable hasta 6-18 meses en caso de mediastinitis fúngica.³

En cuanto a las imágenes pulmonares pseudonodulares bilaterales, la revisión de Muñoz *et al.* analiza 147 pacientes trasplantados cardíacos, 13 de ellos (10%) con nódulos pulmonares en Rx de tórax. En todos ellos excepto uno, se llegó al diagnóstico etiológico: 5 *Aspergillus*, 3 *Nocardia*, 1 *Rhodococcus equi* y 3 CMV.⁷ El estudio concluye que los nódulos pulmonares son frecuentes en trasplantados cardíacos y que su etiología es eminentemente infecciosa, predominando *Aspergillus* spp., en los primeros 2 meses y *Nocardia*, pasados 3 meses del trasplante, como principales agentes causales.⁷

La **aspergilosis invasiva** es una complicación conocida en pacientes severamente inmunodeprimidos como en el trasplante de órgano sólido (TOS).

Información epidemiológica reciente sobre la AI en trasplantados cardíacos demuestra una incidencia variable entre un 2.9% y 7.1% en la cohorte española del estudio Diaspersot⁹ y la cohorte suiza de Neofytos *et al.*,⁸ respectivamente. Ambos estudios coinciden en la aparición precoz de esta complicación en el trasplante cardíaco, con un 67% en los primeros 6 meses (según Diaspersot) y tras una mediana de 11 días del trasplante, en la cohorte suiza.

Independientemente del tipo de TOS, hasta un 54% de los episodios de AI ocurren a pesar de profilaxis antifúngica (al menos, durante 48h en el mes previo al episodio) y un 10% durante la profilaxis.⁸

DISCUSIÓN

La **profilaxis antifúngica en TOS** es un tema controvertido por la falta de estudios multicéntricos y consenso internacional, por el riesgo de seleccionar especies resistentes y de interacciones medicamentosas.¹⁰ A pesar de ello, la profilaxis antifúngica ha demostrado reducir el riesgo de infección fúngica invasiva en el trasplantado cardíaco (HR 0.32, 95% CI 0.11-0.96).¹ Por otro lado, la profilaxis antifúngica en trasplantados cardíacos es de preferencia dirigida, en general, administrada a pacientes con, al menos, un factor de alto riesgo (Tabla 2) y basada según el centro en candinas, voriconazol o itraconazol, con una duración acorde al tipo de riesgo habitualmente, no inferior a 14-21 días desde la resolución del riesgo,¹¹ aunque en otros centros se usan tiempos más prolongados.

1. INFECCIÓN EN PACIENTE SOMETIDO A TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

Las candidas presentan como ventajas: menos interacciones medicamentosas y eventos adversos, sin necesidad de ajuste según función renal o de monitorizar niveles (importante en pacientes con terapia renal sustitutiva o ECMO).

Otra medida profiláctica a destacar es la presentada por Ruiz-Camps *et al.*¹² Consiste en **monitorizar periódicamente la calidad del aire** y mantener a los pacientes de riesgo en habitaciones de aislamiento con filtros de aire HEPA, que mantengan niveles ambientales <0.1 U.F.C./m³.

El diagnóstico de aspergilosis invasiva puede ser difícil en pacientes con trasplante de órgano sólido. La sensibilidad para el GM en suero y BAL es, aproximadamente, un 50% y 70%, respectivamente, con puntos de corte que se han extrapolado de estudios en pacientes hematológicos, sin estar claramente validados para este contexto.⁸ Cabe destacar que, en la revisión de los criterios de la EORTC/MSG² de 2020, se incluye la PCR de *Aspergillus* en suero (S 77-88%, E 75-95%) y BAL (S 77% y E 94%), sin poder distinguir colonización de infección y con posibles falsos positivos con otras hifas o restos de conidias muertas.¹¹

El tratamiento más frecuentemente empleado para AI es el voriconazol en monoterapia, con una prevalencia variable del 44%⁹ al 66%,⁸ según las series y tasas de respuesta entre 50-100%. El tratamiento combinado se reserva como rescate en inmunodeprimidos y ha de consultarse con el experto. En los últimos años, ha aumentado el uso de isavuconazol (ya como fármaco de primera línea) debido a un mejor perfil de interacciones farmacológicas con inhibidores de mTOR y calcineurina y menor toxicidad hepática y neurológica.^{8,10,11} Aunque actualmente no se recomienda monitorizar los niveles de isavuconazol, podría servir para guiar la práctica clínica en algunas circunstancias especiales, teniendo en cuenta datos sugerentes de variabilidad individual especialmente según sexo, peso y necesidad de hemodiálisis.^{13,14} La duración del tratamiento fue superior a 20 semanas en todos los trasplantados cardíacos que sobrevivieron en el estudio Diaspersot.⁸

La mortalidad en trasplantados cardíacos con AI en el primer año era del 67% en un estudio de 2006,¹⁵ habiendo disminuido hasta un 31-38% actualmente,^{8,11} probablemente debido al cambio de terapias inmunosupresoras, el desarrollo de nuevos métodos para un diagnóstico precoz, la instauración de profilaxis, el control de la presencia de *Aspergillus* spp. en el aire y a la implementación de tratamientos antifúngicos más eficaces y seguros,¹⁶ entre otros.

Atendiendo a la tercera complicación, la neumonía, en el estudio de Bhatt *et al.* de 2020¹⁷ se realizó una revisión de infecciones por bacterias multirresistentes en pacientes trasplantados cardíacos. De 149 trasplantados, se registraron 82 episodios de infección bacteriana en 46 pacientes (31%), en el primer año postrasplante. De estos episodios, 30 (37%) fueron por patógenos multirresistentes (*multidrug resistance*, MDR) y 13 (16%) por microorganismos extensivamente resistentes (*extensively drug-resistant*, XDR). Los patógenos MDR más frecuentes fueron *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE); mientras que entre los XDR fueron

Rechazo agudo
Colonización previa por <i>Aspergillus</i>
Alta carga de <i>Aspergillus</i> en ambiente
Infección/enfermedad por CMV
Hemodiálisis
Reintervención
Existencia de un episodio de AI en el programa 2 meses antes o después del trasplante cardíaco
ECMO y dispositivos de asistencia ventricular [cohorte suiza ⁸]

Tabla 2. Factores de alto riesgo para AI en trasplantado cardíaco¹¹

Pseudomonas aeruginosa y *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas. Los focos más frecuentes fueron el endovascular (54,7%) y el pulmonar (20,2%). 2 pacientes presentaron infección por *Acinetobacter baumannii* XDR, 1 con afectación de sitio quirúrgico y otro con neumonía a los 0 y +5 días del trasplante, respectivamente, ambos fallecieron en las primeras 3 semanas. La mortalidad en el primer año fue mayor, independientemente del tipo de infección bacteriana y las infecciones por microorganismos XDR mostraron una mortalidad 26 veces superior a aquellos sin infección (HR, 26.1; 95% CI, 6.4-107.0; $P < .001$).¹⁷

CONCLUSIONES

- ✱ Las infecciones aumentan la mortalidad del trasplantado cardíaco, especialmente durante el primer año postrasplante y requieren un alto índice de sospecha pues pueden no dar sintomatología florida.
- ✱ La mediastinitis se presenta entre el 1-5% de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca,³ con incidencia incluso superior tras trasplante cardíaco (2,5-6,5%).^{4,5}
- ✱ La etiología de los nódulos pulmonares en estos pacientes suele ser infecciosa, con predominio de *Aspergillus* en los primeros 2 meses tras el trasplante. La aspergilosis es la infección fúngica invasiva más frecuente en el trasplante cardíaco,¹ con elevada mortalidad y se carece de un claro consenso para abordar su profilaxis.
- ✱ Las infecciones bacterianas en estos pacientes suelen estar producidas por microorganismos multirresistentes (origen nosocomial) presentando una elevadísima mortalidad e identificando así un área en la que indagar.
- ✱ Por todo ello, la prevención, el diagnóstico y tratamiento de estas infecciones constituye un reto para los clínicos.¹⁸

BIBLIOGRAFÍA

1. Yetmar ZA, Lahr B, Brumble L, Gea Banacloche J, Steidley DE, Kushwaha S, et al. Epidemiology, risk factors, and association of antifungal prophylaxis on early invasive fungal infection in heart transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2021 Oct;23(5):e13714.
2. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis*. 2020 Sep 12;71(6):1367–76.
3. Bouza E, De Alarcón A, Fariñas MC, Gálvez J, Goenaga MÁ, Gutiérrez-Díez F, et al. Prevention, Diagnosis and Management of Post-Surgical Mediastinitis in Adults Consensus Guidelines of the Spanish Society of Cardiovascular Infections (SEICAV), the Spanish Society of Thoracic and Cardiovascular Surgery (SECTCV) and the Biomedical Research Centre Network for Respiratory Diseases (CIBERES). *J Clin Med*. 2021 Nov 26;10(23):5566.
4. Baldwin RT, Radovancevic B, Sweeney MS, Duncan JM, Frazier OH. Bacterial mediastinitis after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 1992;11(3 Pt 1):545–9.
5. Sénéchal M, LePrince P, Tezenas du Montcel S, Bonnet N, Dubois M, El-Serafi M, et al. Bacterial mediastinitis after heart transplantation: clinical presentation, risk factors and treatment. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2004 Feb;23(2):165–70.
6. Abu-Omar Y, Kocher GJ, Bosco P, Barbero C, Waller D, Gudbjartsson T, et al. European Association for Cardio-Thoracic Surgery expert consensus statement on the prevention and management of mediastinitis. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2017 Jan;51(1):10–29.
7. Muñoz P, Palomo J, Guembe P, Rodríguez-Creixéms M, Gijón P, Bouza E. Lung nodular lesions in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2000 Jul;19(7):660–7.
8. Gioia F, Filigheddu E, Corbella L, Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Pérez-Ayala A, et al. Invasive aspergillosis in solid organ transplantation: Diagnostic challenges and differences in outcome in a Spanish national cohort (Diaspersot study). *Mycoses*. 2021 Nov;64(11):1334–45.
9. Neofytos D, Chatzis O, Nasioudis D, Boely Janke E, Doco Lecompte T, Garzoni C, et al. Epidemiology, risk factors and outcomes of invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients in the Swiss Transplant Cohort Study. *Transpl Infect Dis*. 2018 Aug;20(4):e12898.

1. INFECCIÓN EN PACIENTE SOMETIDO A TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

10. Neofytos D, Garcia-Vidal C, Lamothe F, Lichtenstern C, Perrella A, Vehreschild JJ. Invasive aspergillosis in solid organ transplant patients: diagnosis, prophylaxis, treatment, and assessment of response. *BMC Infect Dis.* 2021 Dec;21(1):296.
11. Husain S, Camargo JF. Invasive Aspergillosis in solid-organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019 Sep;33(9):e13544.
12. Ruiz-Camps I, Aguado JM, Almirante B, Bouza E, Ferrer-Barbera CF, Len O, et al. Guidelines for the prevention of invasive mould diseases caused by filamentous fungi by the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). *Clin Microbiol Infect.* 2011 Apr;17:1–24.
13. Wu X, Clancy CJ, Rivosecchi RM, Zhao W, Shields RK, Marini RV, et al. Pharmacokinetics of Intravenous Isavuconazole in Solid-Organ Transplant Recipients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018 Dec;62(12):e01643-18.
14. Wu X, Venkataramanan R, Rivosecchi RM, Tang C, Marini RV, Shields RK, et al. Population Pharmacokinetics of Intravenous Isavuconazole in Solid-Organ Transplant Recipients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020 Jan 27;64(2):e01728-19.
15. Muñoz P, Singh N, Bouza E. Treatment of solid organ transplant patients with invasive fungal infections: should a combination of antifungal drugs be used?: *Curr Opin Infect Dis.* 2006 Aug;19(4):365–70.
16. Muñoz P, Cerón I, Valerio M, Palomo J, Villa A, Eworo A, et al. Invasive aspergillosis among heart transplant recipients: A 24-year perspective. *J Heart Lung Transplant.* 2014 Mar;33(3):278–88.
17. Bhatt PJ, Ali M, Rana M, Patel G, Sullivan T, Murphy J, et al. Infections due to multidrug-resistant organisms following heart transplantation: Epidemiology, microbiology, and outcomes. *Transpl Infect Dis.* 2020 Feb;22(1):e13215.
18. Fishman JA. Infection in Organ Transplantation. *Am J Transplant.* 2017 Apr;17(4):856–79.

2.

INFECCIÓN EN PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

a. Infección bacteriana

CUANDO EL PECHO SUENA...

Enríquez Gómez A., Megino Moreno M.T.

Palabras clave: daratumumab, neumonía, broncorrea.

PRESENTACIÓN

Presentamos el caso de una mujer con antecedente destacado de un mieloma múltiple tres años antes que, tras alcanzar la remisión completa se encontraba recibiendo daratumumab como terapia de mantenimiento. Ingresa por una neumonía lobar inferior derecha extensa con áreas de cavitación, presentando evolución tórpida, pese a recibir múltiples líneas de antibioterapia empírica y con pruebas microbiológicas no invasivas e invasivas negativas. Tras conseguir una mejoría parcial, se fue de alta, reingresando tres semanas después por reaparición de la clínica.

El caso llama la atención, tanto por la completa negatividad de las pruebas microbiológicas, anatomo-patológicas y de autoinmunidad, como por la evolución tórpida y la broncorrea abundante de más de un litro al día, que acompañaba al cuadro clínico. Todo ello parece en relación con el daratumumab.

CASO CLÍNICO

Mujer de ochenta años con excelente situación basal, totalmente independiente para todas las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria y sin deterioro cognitivo. Antecedentes médicos de hipertensión arterial en tratamiento y mieloma múltiple IgG kappa, diagnosticado en noviembre de 2020. Recibió tratamiento de inducción con daratumumab más bortezomib, melfalán, prednisona y ácido zoledrónico, así como radioterapia (dosis total treinta grays) sobre lesión lítica de gran tamaño en ala sacra izquierda. Con este tratamiento alcanzó la remisión completa, continuando, posteriormente, hasta la fecha del ingreso con daratumumab mensual como terapia de mantenimiento. Como secuela de dicho tratamiento destaca una hipogammaglobulinemia secundaria. La paciente no ha sido nunca fumadora ni consumidora de alcohol, ni ha tenido otros hábitos tóxicos. No ha realizado viajes fuera de Madrid en los últimos cuatro años y no tiene mascotas.

2. INFECCIÓN EN PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

Ingresa en nuestro centro a cargo del Servicio de Hematología, en noviembre de 2023, por un cuadro clínico consistente en fiebre alta, tos y expectoración blanquecina muy profusa de dos semanas de evolución. Analíticamente, destacaba hemograma y bioquímica normales, sin leucocitosis, citopenias ni elevación de reactantes de fase aguda. Se realiza radiografía de tórax que muestra un infiltrado pulmonar parenquimatoso en lóbulo inferior derecho extenso. Se decide cursar ingreso, iniciándose de forma empírica tratamiento antibiótico con piperacilina-tazobactam.

Durante el ingreso, se realizó un estudio analítico más amplio que mostró hipogammaglobulinemia tanto de IgG como de IgM, así como proteinograma sugestivo de proceso inflamatorio agudo, sin componente monoclonal detectable. Los hemocultivos extraídos en Urgencias fueron negativos a los cinco días de incubación, así como las pruebas de antígenos en orina de *Legionella pneumophila* y *Streptococcus pneumoniae*. El cultivo de esputo y la PCR de SARS-CoV-2 y virus influenza A y B en exudado nasofaríngeo también fueron negativos.

Se llevó a cabo una tomografía computerizada torácica que objetivó una amplia consolidación parenquimatoso con gran hepatización parenquimatoso, broncograma aéreo y engrosamiento septal en lóbulo inferior derecho, con áreas sugestivas de cavitación en su interior (**Figura 1**).



Figura 1. Primera tomografía computerizada donde se objetiva la extensa consolidación parenquimatoso con broncograma aéreo y respeto de la cisura, así como el área de cavitación.

Dada la mala evolución clínica, se realizó en dos ocasiones fibrobroncoscopia con videobroncoscopia. En ambas ocasiones, se aspiró una enorme cantidad de secreciones bronquiales de aspecto blanquecino y espumoso y se realizaron cultivos bacterianos, fúngicos y de micobacterias en lavado broncoalveolar, así como tinción de auramina, PCR de *Pneumocystis jirovecii* y de *Mycobacterium tuberculosis* y galactomanano. Se llevó a cabo una PCR múltiple de patógenos respiratorios que fue también negativa. Se realizó citología en el lavado broncoalveolar que fue negativa para células malignas y observó un predominio de macrófagos que representaban el 56% del total de células, sumado a un 24% de linfocitos, un 17% de polimorfonucleares y un 3% de eosinófilos. Se tomó también, en ambas ocasiones, una biopsia tranbronquial que mostró, en los dos casos, mucosa bronquial y parénquima pulmonar sin alteraciones histológicas.

Se llevó a cabo un amplio estudio de autoinmunidad que resultó también negativo.

Durante el ingreso, la paciente recibió varios ciclos de tratamiento antibiótico empírico, con piperacilina-tazobactam durante catorce días, meropenem durante catorce días, levofloxacino durante diez días y trimetoprim-sulfametoxazol durante siete días. Recibió también varias dosis de gammaglobulinas por vía intravenosa y corticoides a dosis de prednisona, 1 mg/Kg de peso diariamente.

La fiebre remitió, tras una semana de tratamiento, así como la insuficiencia respiratoria, tras dos semanas, persistiendo no obstante en todo momento una broncorrea muy abundante de características blanquecinas y espumosas en torno a un litro y medio al día. Ante la mejoría, la paciente fue finalmente dada de alta a mediados de diciembre, con dosis descendentes de prednisona y dosis profilácticas de trimetoprim-sulfametoxazol. Se reinició en este momento el tratamiento con daratumumab, que se había suspendido durante el ingreso.

Sin embargo, tres semanas tras el alta, a principios de enero de 2024, la paciente acude nuevamente a Urgencias refiriendo persistencia de la misma broncorrea y reaparición de la disnea y la fiebre. En Urgencias, se constata nuevo empeoramiento radiológico (**Figura 2**).

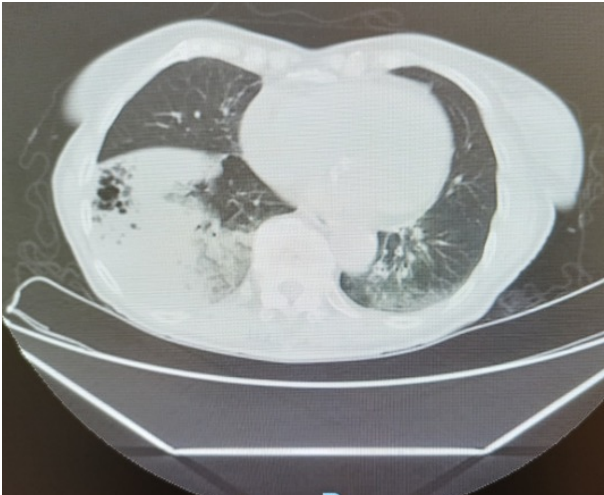


Figura 2. Corte de tomografía computarizada realizada al principio del segundo ingreso hospitalario, con imagen similar a la previa pero aún más consolidado. El área de cavitación sigue presente.

Teniendo esto en cuenta, ingresa de nuevo a cargo de Hematología, iniciándose tratamiento antibiótico empírico con piperacilina-tazobactam. En este momento, es cuando conocemos a la paciente al solicitarnos el Servicio de Hematología interconsulta para valoración y tratamiento conjunto de la paciente. A nuestra valoración, la paciente se encontraba eupneica en reposo, pero con el habla entrecortada por disnea. Mantenía una saturación de oxígeno del 95%, con gafas nasales a 2 L/min. Tenía abundantes ruidos de secreciones respiratorias, claramente audibles a varios metros de distancia que afirmaba llevaba presentando desde el inicio del cuadro a finales de octubre de 2023 y, a la auscultación, se escuchaban estos mismos ruidos que se modificaban con la tos. El resto de la exploración física resultó anodino.

Decidimos añadir al tratamiento linezolid, para asociar una mejor cobertura de cocos grampositivos. Se realizó nueva tomografía computarizada que muestra las mismas alteraciones que en ingreso previo con una extensión ligeramente mayor.

Se repitieron también las pruebas microbiológicas, siendo de nuevo negativas salvo la PCR de SARS-CoV-2 que fue positiva. Se añadió al tratamiento remdesivir.

En esta ocasión, la evolución inicial fue nuevamente desfavorable, por lo que se optó por realizar de nuevo una fibrobroncoscopia con videobroncoscopia. En ella, se repitieron todas las pruebas microbiológicas realizadas por partida doble en el primer ingreso, siendo negativas. Se realizaron otra vez, la citología en lavado broncoalveolar y la biopsia transbronquial, con resultados idénticos a los de las dos ocasiones anteriores.

La fiebre remitió tras menos de una semana de tratamiento, manteniendo no obstante necesidad de oxigenoterapia a bajo flujo en gafas nasales a 1 L/min para mantener la saturación de oxígeno

2. INFECCIÓN EN PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

por encima de 90%. Persistía también la tos con broncorrea blanquecina y espumosa muy abundante, en cantidad de entre un litro y medio y dos litros al día, que no cesaba durante la noche despertando a la paciente en múltiples ocasiones y dificultando enormemente el descanso.

Pese a tratamiento antibiótico con piperacilina-tazobactam durante catorce días, seguido de diez días de levofloxacin y asociando, desde el día seis de ingreso, linezolid para un total de dieciocho días de tratamiento con este fármaco, así como remdesivir durante diez días, prednisona a las mismas dosis que en el anterior ingreso, y gammaglobulinas por vía intravenosa, la paciente no mejoraba. Recibió también, desde el inicio del ingreso fisioterapia respiratoria a diario, además de realizar tres veces al día ejercicios con incentivador respiratorio, como se le indicó.

Finalmente, tras tres semanas de ingreso, se constató una disminución del tamaño de las opacidades en lóbulo inferior derecho, así como desaparición del área de cavitación. Se pudo retirar la oxigenoterapia y la broncorrea fue disminuyendo progresivamente hasta ser de, en torno, a medio litro diario, siempre manteniendo las mismas características. La paciente pudo ser dada de alta a principios de febrero con corticoterapia en dosis descendentes, de forma progresiva y trimetoprim-sulfametoxazol a dosis profilácticas. Se decidió no reintroducir el daratumumab al alta.

Valorada posteriormente en consulta, la paciente ha continuado su mejoría, encontrándose en la actualidad prácticamente asintomática y ya sin apenas expectoración. Ha recuperado parcialmente el peso perdido durante el ingreso, así como su situación funcional previa al mismo.

ANTICUERPOS MONOCLONALES. DARATUMUMAB

En los últimos años, se han introducido en el mercado una enorme cantidad de nuevos fármacos diseñados para actuar contra antígenos o receptores celulares muy concretos: los anticuerpos monoclonales. La utilidad de dichos medicamentos en múltiples enfermedades está más que demostrada, así como el hecho de que, muchos de ellos, confieren al paciente un mayor riesgo de padecer infecciones. No obstante, dado el escaso tiempo transcurrido desde la comercialización de muchas de estas moléculas, aún hay muchos potenciales efectos adversos derivados de su utilización que se desconocen.

Daratumumab es un anticuerpo monoclonal anti-CD38 que ha demostrado gran utilidad en el tratamiento del mieloma múltiple,^{1,2} pero también aumentar el riesgo de padecer neumonías bacterianas de forma estadísticamente significativa frente a otros regímenes terapéuticos, siendo la neumonía lobar la complicación infecciosa grave más frecuente y la que más mortalidad aporta en los pacientes en tratamiento con el mismo.³

DISCUSIÓN

Esta paciente presentó una neumonía necrotizante de etiología probablemente bacteriana no filiada, presentando de forma intercurrente una infección por SARS-CoV-2. No pueden excluirse otras etiologías como la inmunomediada pero, como veremos más adelante, el origen infeccioso parece *a priori* el más probable dadas las características de la paciente.

La evolución inicial fue tórpida, debido a las características de la paciente que presentaba hipogammaglobulinemia y se encontraba en tratamiento con daratumumab. Al reiniciar el fármaco tras el primer ingreso, probablemente se produjo un empeoramiento que requirió un nuevo ingreso y motivó la suspensión definitiva del daratumumab. Es conocido también que la hipogammaglobulinemia, que puede asociarse en pacientes añosos tanto a la edad como a tratamientos quimioterápicos en inmunomoduladores, aumenta el riesgo de padecer neumonías y la gravedad de las mismas.⁴

Lo más llamativo de este caso es, por un lado, la negatividad de todas las pruebas, invasivas y no invasivas, por técnicas moleculares, cultivo o incluso observación histológica directa, así como la extrema broncorrea que presentaba la paciente. Una expectoración no purulenta en cantidades tan grandes es extremadamente rara, y tan solo está descrita en pacientes con neoplasias pulmonares,

tuberculosis o bronquitis crónica.⁵ No obstante ni las pruebas de imagen ni las repetidas biopsias y citologías mostraron en ningún momento datos sugestivos de malignidad. Tampoco los estudios de autoinmunidad aportaron ningún resultado anormal.

CONCLUSIONES

- ⊗ Nuestra hipótesis principal es que daratumumab pueda afectar a la mucosa bronquial de forma que ésta aumente su secreción de una forma llamativa en respuesta a un estímulo infeccioso.
- ⊗ Poco se sabe aún al respecto de los efectos a nivel celular de este fármaco, lo que recalca la importancia de realizar más estudios sobre los posibles efectos de este tipo de fármacos inmuno-moduladores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, Doyen C, Lucio P, Nagy Z, Kaplan P, Pour L, Cook M, Grosicki S, Crepaldi A, Liberati AM, Campbell P, Shelekova T, Yoon SS, Iosava G, Fujisaki T, Garg M, Chiu C, Wang J, Carson R, Crist W, Derardt W, Nguyen H, Qi M, San-Miguel J; ALCYONE Trial Investigators. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*. 2018 Feb 8;378(6):518-528. doi: 10.1056/NEJMoa1714678. Epub 2017 Dec 12. PMID: 29231133.
2. Mateos MV, Cavo M, Blade J, Dimopoulos MA, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, Doyen C, Lucio P, Nagy Z, Pour L, Cook M, Grosicki S, Crepaldi A, Liberati AM, Campbell P, Shelekova T, Yoon SS, Iosava G, Fujisaki T, Garg M, Krevvata M, Chen Y, Wang J, Kudva A, Ukropec J, Wroblewski S, Qi M, Kobos R, San-Miguel J. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2020 Jan 11;395(10218):132-141. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32956-3. Epub 2019 Dec 10. PMID: 31836199.
3. Facon T, Kumar SK, Plesner T, Orłowski RZ, Moreau P, Bahlis N, Basu S, Nahi H, Hulin C, Quach H, Goldschmidt H, O'Dwyer M, Perrot A, Venner CP, Weisel K, Mace JR, Raje N, Tiab M, Macro M, Frenzel L, Leleu X, Ahmadi T, Wang J, Van Rangelbergh R, Uhlar CM, Tromp B, Delioukina M, Vermeulen J, Usmani SZ. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Nov;22(11):1582-1596. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00466-6. Epub 2021 Oct 13. PMID: 34655533.
4. Zaidi SZA, Zaidi FZ, AlShehry N, Zaidi ARZ, Zaidi SZ, Abdullah SM. Aging and therapy-related hypogammaglobulinemia causing pneumonia: An overlooked curable entity in the chaotic COVID-19 pandemic. *J Med Virol*. 2021 Jan;93(1):202-203. doi: 10.1002/jmv.26318. Epub 2020 Jul 28. PMID: 32681654; PMCID: PMC7404506.
5. Bhagat M, Singh A, Bazzi T, Green J. Bronchorrhea, a Rare and Debilitating Symptom of Lung Cancer: Case Report and Review of the Treatment. *JTO Clin Res Rep*. 2022 Aug 27;3(10):100398. doi: 10.1016/j.jtocrr.2022.100398. PMID: 36164316; PMCID: PMC9508333.

INTEGRIDAD DE LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA COMO FACTOR CLAVE EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL PACIENTE INMUNODEPRIMIDO CON AFECTACIÓN SNC

Valenzuela Espejo M., Díez C., Ruíz Serrano M.J., Muñoz García P., Mozo Ruiz M., Sans Moreno A.B., Pire García T., Osorio Prendes S., Aldámiz-Echevarría Lois T.

Palabras clave: tuberculosis, reconstitución, corticocorretractario.

PRESENTACIÓN

Se presenta el caso de un paciente con linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) al que, en el curso del tratamiento citostático, se le diagnostica de una meningitis por *M. bovis*. Se inicia tratamiento antituberculoso, pero a pesar de ello, tras finalizar la quimioterapia, presenta un empeoramiento de la clínica neurológica. En el estudio microbiológico, no se aísla la micobacteria y persisten los síntomas a pesar de optimización del tratamiento antibiótico.

CASO CLÍNICO

Varón de 62 años que, durante un ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) por sepsis de origen respiratorio con aislamiento de *P. jirovecii* en lavado broncoalveolar (BAL), es diagnosticado, en octubre de 2022, de una leucemia linfática crónica B (LLC-B) que fue tratada con ibrutinib. Posteriormente, en febrero de 2023, presentó transformación a un LBDCG con afectación del sistema nervioso central (SNC) para lo cual recibió diferentes líneas de tratamiento. Inicialmente, un ciclo R-CHOP y, posteriormente, cuatro ciclos con esquema MATRIX que finalizó en agosto de 2023; con una consecuente pancitopenia severa secundaria al tratamiento quimioterápico intensivo que requirió ingreso hospitalario por neutropenia febril en junio de 2023.

Durante el curso del tratamiento es diagnosticado, en marzo de 2023, de una meningitis tuberculosa con aislamiento de *M. bovis* en PCR de líquido cefalorraquídeo (LCR), resistente a isoniacida (e intrínsecamente, a pirazinamida) que se trató inicialmente con isoniacina, pirazinamida, rifampicina, etambutol y levofloxacino. En junio de 2023, se ajusta tratamiento a levofloxacino, rifampicina, etambutol y dexametasona 12 mg al día, en base a los resultados del antibiograma. Secundario a esto, presentó un episodio agudo de hidrocefalia obstructiva con parálisis del III par craneal (PC), en abril de 2023, que requirió la colocación de una derivación ventrículo-peritoneal por parte de Neurocirugía y Reintervención, en octubre de 2023, por disfunción de la válvula. En ese momento, se extrajo una muestra de LCR con PCR y cultivos negativos, aunque no se realizó estudio de micobacterias.

Poco después del último ciclo de quimioterapia, el paciente comenzó a presentar un empeoramiento neurológico progresivo cursando con inatención y clínica de desfrontalización. En diciembre de 2023 sufrió un empeoramiento brusco con mayor inatención, tendencia a la somnolencia y episodios de agitación. Por este motivo, habían consultado a diferentes Servicios de Urgencias Hospitalarias, siendo dado de alta médica tras la normalidad de pruebas complementarias (analíticas y TC craneales consecutivos sin alteraciones). En este momento, el paciente mantenía el tratamiento con antituberculosos y dexametasona 12 mg al día. Se realizó una resonancia magnética nuclear (RMN) en un centro privado, que mostraba extensa alteración de la señal hiperintensa en secuencias ponderadas en T2, en hemiprotuberancia izquierda y región mesencefálica con extensión craneal periventricular; además de un realce y engrosamiento paquimeníngeo y realce nodular sólido, y con imágenes nodulares con realce anular periférico confluentes a nivel de las cisternas de la base y en localización

parahipocampal anterior y superior derecha en tono a los senos cavernosos derecho y ala mayor esfenoidal; así como múltiples imágenes nodulares milimétricas con realce sólido o de morfología anular supra e infratentoriales. Todos esos hallazgos sugerían como primera posibilidad diagnóstica diseminación infecciosa paquimeníngea, con probable diseminación focal intraparenquimatosa, siendo congruente con diseminación infecciosa de origen tuberculoso.

Recibimos al paciente en nuestro hospital, tendente a la somnolencia e inatento, pero con apertura ocular espontánea, reflejos de liberación frontal y parálisis III PC que ya se describía en los informes previos, respondía órdenes sencillas y movilizaba de forma espontánea las cuatro extremidades. Presentaba un temblor generalizado sin crisis convulsivas aparentes. Analíticamente, únicamente presentaba anemia normocítica normocrómica con Hb 12.4 g/dL y linfopenia leve, bioquímica con perfil hepatobiliar sin alteraciones, función renal preservada e iones en rango y sin elevación de reactivos de fase aguda (RFA). La analítica de orina no tenía datos de infección. Se repitió el TC craneal que mostraba extensa afectación del parénquima encefálico centrado en mesencéfalo clínico que, en este contexto clínico, se pone en relación con una rombencefalitis por tuberculosis como primera posibilidad. Se extrajo nueva muestra de LCR de derivación ventricular que presentaba consumo de glucosa, proteinorraquia abundante y 20 leucocitos con predominio mononuclear. En la tinción de Gram, no se observaron leucocitos ni microorganismos y el FilmArray® fue negativo para bacterias y virus. Además, nos pusimos en contacto con Medicina Interna de su hospital de referencia que nos confirmó que el cultivo de LCR, extraído 6 semanas antes, había sido negativo para tuberculosis y que la citología en LCR nunca había sido negativa y desde el inicio había presentado células tumorales en el LCR.

Durante su estancia en planta y basándonos en la afectación en las pruebas de imagen, se intensificó el tratamiento antituberculoso con cicloserina, amikacina y linezolid. Se amplió el estudio con pruebas de imagen. En el TC toraco-abdomino-pélvico, únicamente se evidenciaron ganglios retroperitoneales de hasta 10 mm sin otras adenopatías ni visceromegalias sugestivas de progresión de su enfermedad hematológica de base. Se repitió RMN craneal que mostró ocupación de la cisterna supraselar y, probablemente, del resto de cisternas de base craneal y cambios de señal en estructuras encefálicas adyacentes, con afectación del mesencéfalo y estructuras tálamo-diencefálicas, con afectación similar a la que se describía en RMN realizada en otro centro. Se realizó un registro EEG anormal, fluctuante y lentificado, en probable relación a lesiones subyacentes pero que no objetivó actividad epileptiforme.

En cuanto a la muestra de LCR extraída en nuestro centro, el antígeno de criptococo fue negativo, así como el FilmArray® para bacterias y hongos, el cultivo bacteriano y la PCR y cultivo de micobacterias. Tanto la serología de sífilis, VIH y el antígeno criptococo en sangre, fueron negativos. La PCR de Citomegalovirus y marcadores fúngicos, fueron también negativos. Se realizó citometría de flujo en la muestra de LCR extraída al ingreso con un predominio de linfocitos T y una muy escasa población linfoide B patológica que suponía solo el 0.8%, de pequeño tamaño y con expresión aberrante de CD5 y ausencia de cadenas ligeras de superficie, sospechosa de clonalidad dados los antecedentes del paciente.

Llegados a este punto y teniendo en cuenta lo expuesto, teníamos un paciente con empeoramiento neurológico en el que sospechábamos afectación de SNC con varias hipótesis. La primera de ellas era que tuviese una infección activa por la micobacteria, ya habíamos intensificado el tratamiento antituberculoso y, además, no habíamos conseguido aislar la micobacteria ni en el estudio del LCR de noviembre en su hospital de referencia, ni en la PCR de la muestra obtenida al llegar a nuestro hospital, si bien el cultivo microbiológico seguía pendiente. Otra de las hipótesis que barajábamos era una recaída de su enfermedad oncohematológica de base por la expresión linfoide B patológica; no obstante, esa población se había mantenido estable en las muestras repetidas de LCR y constituía únicamente un 0.8% de la celularidad del líquido, siendo predominantes los linfocitos T.

Con todo ello, empezamos a sospechar que el paciente no hubiese tenido afectación del linfoma a SNC en ningún momento y que las células que veíamos fuesen consecuencia de una disrupción de la barrera hematoencefálica como consecuencia de la infección de SNC que había presentado en

marzo. El hecho de que en ese momento tuviese un predominio de células T y que el empeoramiento neurológico hubiese aparecido después de la última sesión de quimioterapia, nos hizo valorar la opción de que estuviese presentando una respuesta paradójica por reconstitución inmunológica tras la finalización de quimioterapia y que ésta fuera refractaria a los corticoides a dosis altas que había estado recibiendo previamente. Por ello, revisamos la literatura al respecto y decidimos iniciar tratamiento con tres dosis infliximab 5 mg/Kg espaciadas cada 15 días.

Tras la segunda dosis, se comenzó a ver mejoría a nivel clínico tanto en la movilidad como reactividad a estímulos, logrando hacer ejercicios de rehabilitación y deambulación por la unidad acompañado. Se repitió la RMN al fin del tratamiento mostrando disminución del edema asociado en estructuras encefálicas y algunos tuberculomas infratentoriales (**Figura 1**).

Del mismo modo, se repitió la citometría de flujo en LCR, en la que persistía predominio de linfocitos T y persistencia de población linfoide B patológica con expresión aberrante CD5 que sugería infiltración por su enfermedad de base. Con estos hallazgos, se completa el estudio con un reibergrama que muestra disfunción de barrera hematoencefálica por lo que, dado que presenta una LLC estable en sangre y LCR, cabía la posibilidad de que la población observaba de forma permanente no fuese debida a afectación del SNC por enfermedad oncohematológica si no a difusión desde la sangre por disfunción de barrera hematoencefálica secundaria a la infección del SNC.

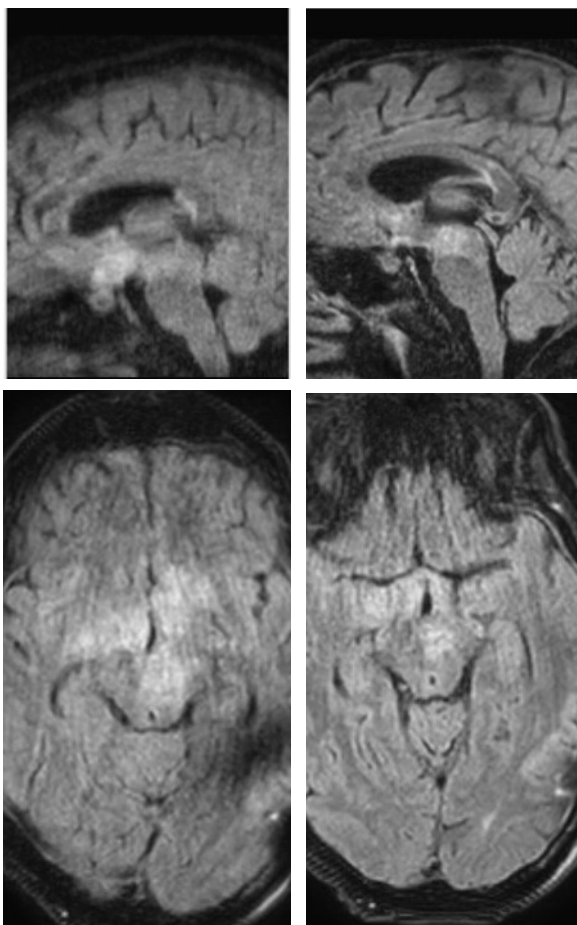


Figura 1. RMN secuencia FLARE antes y después del tratamiento con infliximab que muestra disminución del edema a nivel de región supraselar y pedúnculo mesencefálico izquierdo.

Se completó pauta con amikacina mensual durante el ingreso, manteniendo levofloxacin, rifampicina, etambutol, cicloserina y linezolid. Además, se hizo un descenso progresivo de corticoides hasta su suspensión total.

El paciente fue dado de alta médica con revisión en consultas externas de hematología y enfermedades infecciosas. Desde el punto de vista hematológico, en la última visita presentaba estabilidad clínica y el LBDCG estaba en remisión. En la revisión de enfermedades infecciosas, presentaba clara mejoría neurológica estando orientado, colaborador, participativo en conversaciones y con capacidad crítica. Seguía con tratamiento antituberculoso con levofloxacin, cicloserina, rifampicina, etambutol y linezolid. Quedaba pendiente realizar RMN craneal de control y PET-TC solicitado por Hematología.

SÍNDROME INFLAMATORIO DE RECONSTRUCCIÓN INMUNE Y MYCOBACTERIUM BOVIS

El **síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI)** es una respuesta exagerada y/o desregulada del huésped frente a un microorganismo. Se manifiesta como un empeoramiento paradójico de una infección preexistente conocida (SIRI paradójico) o no conocida (SIRI desenmascarante), tras el inicio de un tratamiento. Clásicamente, se ha descrito como un empeoramiento de la infección tuberculosa en pacientes VIH tras el inicio de tratamiento antirretroviral (TAR), pero también se ha observado en pacientes no-VIH tras la suspensión brusca de corticoesteroides o terapias con fármacos anti-TNF o por recuperación de una situación de neutropenia tras un ciclo de quimioterapia citotóxica. De forma mucho más ocasional, podría darse en pacientes sin ningún factor predisponente.¹

La prevalencia varía de unos estudios a otros, pero se estima entre el 2-23% en pacientes VIH negativos.¹

En pacientes VIH esta entidad es consecuencia del rápido descenso de carga viral tras el inicio de TAR, el incremento de linfocitos T y la restitución del sistema inmune. No obstante, en pacientes VIH negativo, se desconoce el mecanismo exacto por el que se produce el síndrome y parece estar relacionado con la susceptibilidad genética del huésped unida a un cambio inmunológico en la capacidad de respuesta a las proteínas de la tuberculina liberadas durante la destrucción de las micobacterias, lo que produce una respuesta inflamatoria excesiva e incontrolada. También se han asociado otros factores como edad temprana, sexo masculino, anemia y bajo recuento linfocitario previo al tratamiento antituberculoso.¹

Mycobacterium bovis pertenece al complejo *Mycobacterium tuberculosis* y es causante de tuberculosis en ganado y otros mamíferos. En cuanto a la prevalencia, se subestima la tuberculosis zoológica como causa de tuberculosis en humanos debido a la falta de vigilancia epidemiológica en los países donde la tuberculosis bovina es endémica.² Se debe considerar la posibilidad de *M. bovis* en pacientes que hayan consumido productos lácteos no pasteurizados o hayan tenido contacto con animales o humanos infectados. Cuando *M. bovis* se adquiere mediante la ingestión de productos lácteos contaminados, la enfermedad extrapulmonar es más probable que la tuberculosis pulmonar. Los sitios extrapulmonares de *M. bovis* incluyen ganglios linfáticos (escrófula), espacio pleural, articulaciones, ojos sistema nervioso central y órganos abdominales.³ *M. bovis* es intrínsecamente resistente a pirazinamida. El pronóstico de la tuberculosis debida a *M. bovis* es peor que el de la enfermedad debida a *M. tuberculosis*.⁴

DISCUSIÓN

No existe una guía de manejo del SIRI asociado a tuberculosis. Una parte significativa de los pacientes mejoran de forma espontánea, solo con la continuación de la terapia antituberculosa en unas semanas. Pacientes con empeoramiento progresivo, tanto clínico como radiológico, requieren tratamiento con esteroides orales, prednisona o prednisolona a dosis 0.5-1 mg/Kg al día.¹ Sin embargo, en esta ocasión, nos encontrábamos ante un paciente en el que contemplábamos varios escenarios clínicos. Se había intensificado el tratamiento farmacológico y no había datos de resistencias en

base a los estudios iniciales del LCR, además, no se había conseguido aislar la micobacteria en las últimas muestras de LCR ni por PCR ni en cultivo. Otra opción era una progresión de su enfermedad oncohematológica de base, pero en contra teníamos una citometría de LCR con un predominio de linfocitos T y con una muy escasa población linfoide B patológica que, además, se había mantenido estable con respecto a los estudios en el otro centro. Estábamos, por tanto, ante un cuadro clínico sugestivo de un SIRS en paciente que había recibido quimioterapia y que, a pesar de tratamiento con altas dosis de corticoides, no estaba mejorando clínica ni radiológicamente por lo que teníamos alta sospecha de que fuese un SIRS corticorrefractario. Revisando la bibliografía encontramos una serie de casos corticorrefractarios tratados mediante infliximab, un anticuerpo monoclonal anti factor de necrosis tumoral (anti-TNF).⁵

El TNF es un factor esencial en el control de las infecciones por micobacterias, su déficit se asocia a un aumento de la incidencia de tuberculosis;⁶ no obstante, su exceso también puede ser perjudicial al promover la inflamación en exceso.⁷ Nuestro paciente recibió tres dosis de infliximab 5 mg/Kg/día con mejoría progresiva de la sintomatología neurológica, sobre todo a nivel de la atención y el restablecimiento del ciclo sueño-vigilia. Una vez terminado el tratamiento, se repitió la RMN que mostraba disminución de tuberculomas y del edema cerebral. Como terapia alternativa, en caso de refractariedad a infliximab, existen al menos 4 casos descritos de respuesta con adalimumab, tanto en paciente VIH positivo como VIH negativo y en SIRS asociado a tuberculosis y a infección criptocócica.⁸⁻¹¹

CONCLUSIONES

- ❖ El SIRS en un paciente VIH negativo puede presentarse con una amplia variedad de datos, tanto clínicos como radiológicos y, en ocasiones, se confunde con resistencia antibiótica o fallo de tratamiento.
- ❖ Es una entidad infradiagnosticada que, en ocasiones, no se tiene en cuenta en el manejo de este tipo de pacientes VIH negativos que presentan un empeoramiento del curso clínico de la enfermedad, a pesar de estar recibiendo un tratamiento adecuado. Puede presentarse como un empeoramiento de signos y síntomas generales (empeoramiento de tos, fiebre o disnea) o como un aumento de las lesiones primarias (nódulos, derrame pleural, lesiones intraparenquimatosas).
- ❖ El diagnóstico es de exclusión y debe ser considerado una vez se han descartado coinfecciones, resistencia a antibióticos u otras entidades que simulen la infección tuberculosa.
- ❖ El tratamiento inicial se realiza con corticoterapia. En caso de refractariedad al tratamiento, se puede considerar terapia con fármacos anti-TNF como infliximab y adalimumab.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aggarwal D, Bhardwaj M, Kumar A, Saini V, Sawal N. Immune reconstitution inflammatory syndrome in non-HIV patients with tuberculosis. A case series. *Indian J Tuberc* [Internet]. 2020;67(1):143–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijtb.2019.02.018>
2. Olea-Popelka F, Muwonge A, Perera A, Dean AS, Mumford E, Erlacher-Vindel E, et al. Zoonotic tuberculosis in human beings caused by *Mycobacterium bovis* — a call for action. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2017;17(1):e21–5. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(16\)30139-6](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(16)30139-6)
3. LoBue PA, Moser KS. Treatment of *Mycobacterium bovis* infected tuberculosis patients: San Diego County, California, United States, 1994–2003. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005;9(3):333–8.
4. Majoor CJ, Magis-Escurra C, van Ingen J, Boeree MJ, van Soolingen D. Epidemiology of *Mycobacterium bovis* disease in humans, the Netherlands, 1993–2007. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2011;17(3):457–63. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3201/eid1703.101111>
5. Hsu DC, Faldetta KF, Pei L, Sheikh V, Utay NS, Roby G, et al. A paradoxical treatment for a paradoxical condition: Infliximab use in three cases of *Mycobacterial* IRIS. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2016;62(2):258–61. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/civ841>
6. Dorhoi A, Kaufmann SHE. Tumor necrosis factor alpha in mycobacterial infection. *Semin Immunol* [Internet]. 2014;26(3):203–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.smim.2014.04.003>
7. Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, Rieder HL, Ehlers S, Milburn HJ, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* [Internet]. 2010;36(5):1185–206. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00028510>
8. Lwin N, Boyle M, Davis JS. Adalimumab for corticosteroid and infliximab-resistant immune reconstitution inflammatory syndrome in the setting of TB/HIV coinfection. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2018;5(2):ofy027. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofy027>
9. Lee H-S, Lee Y, Lee S-O, Choi S-H, Kim YS, Woo JH, et al. Adalimumab treatment may replace or enhance the activity of steroids in steroid-refractory tuberculous meningitis. *J Infect Chemother* [Internet]. 2012;18(4):555–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10156-011-0334-y>
10. Gaube G, De Castro N, Gueguen A, Lascoux C, Zagdanski A-M, Alanio A, et al. Treatment with adalimumab for severe immune reconstitution inflammatory syndrome in an HIV-infected patient presenting with cryptococcal meningitis. *Med Mal Infect* [Internet]. 2016;46(3):154–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2015.12.005>
11. Sitapati AM, Kao CL, Cachay ER, Masoumi H, Wallis RS, Mathews WC. Treatment of HIV-related inflammatory cerebral cryptococcoma with adalimumab. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2010;50(2):e7–10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1086/649553>

“POLLICE VERSO” O EL PULGAR DEL REVÉS DE LOS EMPERADORES ROMANOS. UNA SENTENCIA DICTAMINADA POR EL TRATAMIENTO CON MODULADORES DEL PUNTO DE CONTROL INMUNITARIO

Escudero-Arnés G., Sánchez-Montalva A., Rodríguez-Pardo D., Espinosa-Pereiro J.

PRESENTACIÓN

El uso de moduladores del punto de control inmunitario ha revolucionado la terapia oncológica, especialmente en el manejo del cáncer de pulmón. Sin embargo, su mecanismo de acción en la respuesta inmunitaria del huésped supone una susceptibilidad aumentada a enfermedades infecciosas, en particular infecciones oportunistas.

Presentamos el caso de un varón afecto de un adenocarcinoma pulmonar metastásico en tratamiento con inmunoterapia, quien desarrolló sintomatología músculo-esquelética sugestiva de reacción inmuno-mediada al tratamiento. A pesar del manejo inicial con corticoesteroides y posterior terapia antibiótica empírica, su condición empeoró, lo que finalmente llevó al diagnóstico de una tuberculosis diseminada con afectación tenosinovial de los flexores del carpo, una presentación excepcionalmente rara de la enfermedad.

Este caso, pone de manifiesto la complejidad diagnóstico-terapéutica planteada por las complicaciones infecciosas en pacientes sometidos a inmunomoduladores.

CASO CLÍNICO

Varón de 54 años, natural de Bolivia (20 años en España), exfumador. Como antecedentes patológicos presenta rinoconjuntivitis alérgica, diabético sin tratamiento farmacológico activo. En diciembre de 2022, es diagnosticado de un adenocarcinoma pulmonar metastásico (con afectación ósea, suprarrenal y adenopática), iniciándose una primera línea de tratamiento con quimioterapia en combinación con inmunoterapia, en esquema carboplatino-pemetrexed-pembrolizumab. En junio del 2023, pendiente de octavo ciclo terapéutico, consulta por primera vez por edema y artralgiás en la mano derecha, que limita la flexión de la muñeca. No se evidencian, en aquel momento, signos flogísticos a la exploración. Se orienta como una artritis inmunomediada en contexto del pembrolizumab. Se suspende temporalmente el tratamiento oncológico y, de acuerdo con Reumatología, se decide iniciar tratamiento con prednisona a 20 mg diarios.

Tras iniciar el abordaje con corticoesteroides, se observa una mejoría parcial por lo que se decide escalar dosis a 40 mg diarios de prednisona y realizar una infiltración **eco-guiada** del carpo derecho, obteniéndose marcada mejoría de los signos de artritis. Sin embargo, a los pocos días del procedimiento, recidiva de la sintomatología inflamatoria, por lo que se realiza una ecografía diagnóstica de muñeca que pone de manifiesto “tenosinovitis de flexores e hipertrofia sinovial grado III”. Se realiza una nueva infiltración, en esta ocasión, sin mejoría local. Así pues, por la persistencia del cuadro clínico, finalmente, se inicia tratamiento con leflunomida, logrando un control parcial de la sintomatología. Por parte de Oncología, se decide reiniciar el tratamiento con quimio e inmunoterapia, en julio del 2023.

El 15 de octubre del 2023, acude a Urgencias de nuestro centro, por aparición de tumefacción e induración desde la base hasta la primera inter-falángica del primer dedo de la mano derecha (**Figura 1**), con importante limitación a la flexión de dicho dedo. A la exploración, se observa un trayecto de

fistulización del que supura material purulento denso. Se realiza una radiografía de mano que no pone de manifiesto lesiones óseas agudas. Se procede entonces al drenaje a pie de cama de la lesión, con obtención de material descrito como "caseoso". Se recoge dicho material para cultivo y estudio por Microbiología y se decide iniciar cobertura empírica con amoxicilina-clavulánico. En lo relativo al cultivo del material, se aísla únicamente un estafilococo plasmocoagulasa negativo en 2 de las muestras, de dudoso valor clínico.

Tres días tras el inicio de la antibioterapia, el paciente consulta de nuevo en Urgencias por persistencia de la clínica descrita, con supuración del mismo material descrito desde los márgenes de la herida quirúrgica (**Figura 2**).



Figura 1. Tumefacción desde base hasta interfalángica del pulgar derecho, y lesión correspondiente al trayecto fistuloso.

Se cursa estudio analítico que no muestra elevación de reactantes de fase aguda, con recuento leucocitario en rango. La ecografía informa de "imágenes compatibles con tenosinovitis de flexores con extensión a las vainas distales de los flexores del primer y quinto radios; signos de celulitis en la eminencia tenar y primer dedo asociado a área de coalescencia con amplio contacto con el tendón flexor largo del pulgar".

El paciente ingresa y se procede al desbridamiento quirúrgico de la herida, con retirada del material purulento que rodea e infiltra el tendón flexor carpiano. Se recogen nuevas muestras y se envían para estudio. Valorado entonces por el Servicio de Enfermedades Infecciosas, se revisa historial serológico



Figura 2. Lesión previa al segundo desbridamiento. Véase la persistencia de supuración peri-lesional pese a la intervención previa.

2. INFECCIÓN EN PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

del paciente que data del 2015, con su llegada al país. Constan serologías para VIH, Chagas y virus hepatotrópos negativas. Sin embargo, no se haya estudio con quantiferon o PPD en el historial clínico.

Se decide entonces, basado en la nula respuesta a la terapia antibiótica iniciada y que el paciente se haya bajo régimen de terapia inmunomoduladora y, por tanto, en situación de riesgo, solicitar PCR para *M. tuberculosis* complex en las muestras obtenidas. La PCR es positiva para *Mycobacterium tuberculosis* complex con sensibilidad a rifampicina y el cultivo de micobacterias es posteriormente positivo con crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis* y antibiograma compatible.

En vistas del hallazgo microbiológico y del nuevo planteamiento diagnóstico, para completar el estudio, se solicita una radiografía tórax que muestra un derrame pleural izquierdo, presente desde abril del 2023 pero del cual no se había obtenido muestra. Durante el ingreso en Traumatología, Oncología solicita un TC torácico de control que informa que "persiste masa pulmonar hipodensa en lóbulo superior izquierdo, con imagen de cavitación y comunicación bronquial (...) engrosamiento y ligera cantidad de líquido pleural izquierdos con atelectasia redonda en lóbulo inferior izquierdo (...) mínimo aumento de algún ganglio en hilio derecho e hilio hepático", dichos hallazgos no representan grandes cambios respecto estudios por imagen de control previos, pero con el cuadro clínico actual adquieren nueva significación.

Se cursa muestra de esputo en que se observan bacilos ácido alcohol resistentes. La PCR de *M. tuberculosis* complex en esputo también es positiva, con sensibilidad a rifampicina. Ante estos hallazgos, queda diagnosticado de tuberculosis diseminada con afectación pulmonar y con tenosinovitis de flexores de carpo derecho. El 23 de octubre del 2023, se inicia tratamiento con isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol.

Pese a una adecuada evolución inicial post-quirúrgica y la instauración del tratamiento antibiótico, reagudiza a los pocos días requiriendo de dos desbridamientos quirúrgicos adicionales. Durante la última intervención, se reseca el tejido caseoso capsulado que desplaza e infiltra los tendones flexores y se envía a anatomía patológica, quienes informan de "granuloma necrotizante con presencia de estructuras bacilares positivas para las tinciones de Fite y Ziehl Neelsen". Tras las intervenciones, finalmente, se produce una mejoría clínica local y duradera. Cabe destacar que, a las dos semanas, presenta alteración analítica en forma de hepatotoxicidad de intensidad moderada, decidiendo suspender temporalmente el esquema iniciado y realizando tratamiento de transición con moxifloxacino, linezolid y etambutol. Un mes después, se reinicia rifampicina/isoniacida en fase de mantenimiento.

TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR

La afectación musculo-esquelética de la tuberculosis (TB) es una presentación poco habitual de la enfermedad, representando del 10-35% de las infecciones de TB extrapulmonares y el 2.2-4.7% de los casos de TB, en general.¹ La TB espinal (o enfermedad de Pott) es la forma más común de TB esquelética, alrededor del 50%. La tenosinovitis o artritis no axiales son una entidad menos frecuente.² La incidencia general a nivel mundial es desconocida pero, en 2002, ya se describía un aumento significativo en algunas áreas de Europa en relación con la inmigración y la epidemia del VIH.³

En referencia a la afectación tenosinovial, existe poca literatura al respecto. Jaovisidha *et al.* describieron una serie de 21 casos, en 1996,⁴ que les permitió diferenciar 3 fases de la enfermedad basadas en hallazgos por imagen (principalmente por resonancia magnética): una primera fase higromatosa (colección de líquido seroso sin infiltración del tendón), seguida de una fase serofibrinosa (colección del espacio sinovial de material caseoso con compromiso del tendón por infiltración) y, por último, una fase fungoide (formación de tejido blando que invade y ocupa el tendón). Llegaron a observar como en casos avanzados el tejido granulomatoso puede llegar a invadir la articulación y estructuras óseas adyacentes.

Las localizaciones más habituales de la TB tenosinovial se hayan en mano y muñeca, habiéndose descrito en series de casos cierta predominancia por hemicuerpo derecho.⁵

Las manifestaciones clínicas de la entidad incluyen dolor articular (principalmente de carácter inflamatorio, si bien se exacerba con movimientos), rigidez, tumefacción y limitación a la movilidad. Si bien, resulta inespecífica, la clínica local suele acompañarse de clínica sistémica en forma de

febrícula o clínica constitucional. La ocupación por tejido caseoso puede llegar a comprometer el nervio mediano, causando concomitantemente un síndrome del túnel carpiano en un número no despreciable de casos.

El diagnóstico, en muchos casos, puede demorarse meses e incluso años, de ahí la importancia de la alta sospecha clínica. Si bien, se han descrito hallazgos sugestivos por imagen, tanto ecográficos como por RMN, el *gold estándar* del diagnóstico es el aislamiento o detección de micobacterias mediante cultivo o PCR.^{1,6} Las muestras más rentables para realizar un diagnóstico son las muestras quirúrgicas.

En cuanto al abordaje terapéutico, el pilar se haya en una adecuada cobertura antibiótica, siendo de primera línea el esquema conformado por rifampicina, etambutol, isoniácida y pirazinamida.^{1,2} Si bien no existen ensayos clínicos específicamente dirigidos al manejo de esta entidad, las guías de práctica clínica recomiendan una duración del tratamiento entre 6 y 12 meses.⁷ En lo relativo al abordaje quirúrgico, la intervención quirúrgica generalmente se limita a la obtención de muestras. Realizar un desbridamiento abierto o artroscópico de una articulación infectada o la incisión y drenaje de un absceso generalmente se limita a pacientes que no responden al manejo conservador inicial con antibióticos. La liberación concomitante del túnel carpiano, sinovectomía de la articulación o tendón o resección, también puede ser necesaria según la ubicación y extensión de la infección.

En nuestro medio, la TB extrapulmonar no es común, **pero se ha producido un repunte de casos en relación a tratamientos inmunosupresores**, en la mayoría de casos tratándose de la reactivación de una infección latente no tratada.⁶ Dentro de esta categoría, destacamos el rol de la inmunoterapia en el tratamiento oncológico, especialmente los moduladores del punto de control inmunitario, introducidos en la práctica clínica en 2014.

El mecanismo fisiopatológico asociado a este fenómeno no se haya del todo bien descrito en la actualidad. Ensayos preclínicos apuntan al interferón gamma mediado por células T CD4 como pieza clave en la reactivación de la TB. Si bien su rol en la respuesta inmunológica frente a la micobacteria está ampliamente descrito, estudios en animales desvelan que la pérdida de regulación por PD-1 (y en menor medida por PDL-1) propicia una producción desmedida del interferón que, paradójicamente, promueve una mayor proliferación bacteriana intracelular y la generación de más necrosis tisular. El mecanismo subyacente está todavía por describir, pero todo apunta a que el aumento en mortalidad en animales infectados por TB e inhibición de PD-1 responde a una respuesta inflamatoria exacerbada.⁸⁻¹⁰

Existe escasa literatura respecto a la TB en humanos en tratamiento con moduladores del punto del control inmunitario. La mayor revisión al respecto se hizo a partir de 15 casos de reactivación de TB en pacientes en tratamiento con inhibidores de PD-1, no publicada hasta 2019 que mostró que el principal tipo de tumor asociado a estos eventos es el cáncer pulmonar de célula no-pequeña y el agente más implicado es nivolumab (8 casos) seguido de pembrolizumab (6 casos). Llamativamente, del total de casos descritos, únicamente uno había recibido despistaje para TB previo al inicio del tratamiento. La media de tratamiento fueron unos 6 ciclos hasta el diagnóstico de reactivación. De los 15 casos incluidos, en 10 de ellos la reactivación fue en forma de TB pulmonar, existiendo un único caso de afectación musculoesquelética, a nivel vertebral.¹¹ No hemos hallado otros casos publicados de reactivación de TB relacionada con el tratamiento inmunosupresor con pembrolizumab (u otros) con afectación tenosinovial o extra axial.

DISCUSIÓN

El avance en la terapia oncológica a lo largo de la última década ha sido exponencial, con la introducción de un sinfín de nuevos abordajes, especialmente en el campo farmacológico. Representativo de este fenómeno es el uso de moduladores del punto de control o "*checkpoint*" inmunitario en el manejo del cáncer de pulmón, que han supuesto un cambio en el paradigma del tratamiento de esta entidad. Sin embargo, su mecanismo de acción en la regulación de la respuesta inmune del huésped supone también una susceptibilidad aumentada al desarrollo de enfermedades infecciosas, particularmente de infecciones oportunistas, menos frecuentes en nuestro medio y, por tanto, más difíciles

de detectar. A esto, se añaden los cuadros adversos secundarios a la desregulación de la respuesta inmunológica, en muchas ocasiones con manifestaciones indistintas de los de una infección. Todo ello, supone un enorme reto diagnóstico-terapéutico para el clínico que las aborda.

El caso presentado pone de manifiesto la complejidad diagnóstico-terapéutica de los pacientes que desarrollan síntomas y signos durante el tratamiento oncológico, especialmente aquellos esquemas que implican inmunoterapia. Un metaanálisis publicado en 2021 a partir de 36 estudios, determinó que, si bien el uso de "*immune checkpoint inhibitors*" o inhibidores del punto de control inmunitario, como son los agentes anti-PD1 (pembrolizumab utilizado en este caso) o anti-PDL1, se asociaba a un menor riesgo de infecciones respecto a esquemas de quimioterapia convencionales, el uso de quimioterapia e inmunoterapia combinadas aumentaba los índices de infección de cualquier tipo, especialmente infecciones graves.⁶ A ello, se añaden los cuadros clínicos inmunomediados secundarios al uso de estos agentes, que dificultan enormemente el diagnóstico diferencial por su inespecificidad clínica.

CONCLUSIONES

- ⊗ El caso aportado pone de manifiesto la dificultad diagnóstica y terapéutica que puede suponer un cuadro infeccioso enmarcado en el contexto de un paciente en tratamiento inmunomodulador.
- ⊗ Entidades extremadamente poco frecuentes en nuestro medio, como lo es la TB musculoesquelética (más concretamente, tenosinovial) adquieren nuevo protagonismo a raíz de las susceptibilidades provocadas por dichos tratamientos.
- ⊗ Resulta primordial el abordaje multisistémico dada la inespecificidad de los cuadros clínicos desarrollados y, especialmente, su similitud con reacciones secundarias a la desregulación inmunitaria.
- ⊗ En lo referente a la TB musculoesquelética, el diagnóstico está basado en la PCR para *M. tuberculosis* complex de tejido afecto y el tratamiento sigue las pautas clásicas de tratamiento antituberculoso, jugando especial importancia el control del foco mediante desbridamiento local.
- ⊗ Demostrada la creciente asociación entre los moduladores del punto de control inmunitario y la reactivación de la TB, el cribaje de poblaciones a riesgo previo el inicio del tratamiento podría ser la clave para evitar el desarrollo de nuevos casos.¹²

BIBLIOGRAFÍA

1. Peghin, M; Rodriguez-Pardo, D; Sanchez-Montalva, A; Pelliisé, FM Rivas, A; Tortola, T.; Aguilar, J.; Almirante, B; Pigrau, C. (2017). The changing epidemiology of spinal tuberculosis: the influence of international immigration in Catalonia, 1993–2014. *Epidemiology and Infection* 145(10), 2152–2160
2. Hogan, John I.; Hurtado, Rocío M.; Nelson, Sandra B. (2019). *Mycobacterial Musculoskeletal Infections*. *Thoracic Surgery Clinics*, 29(1), 85–94.
3. Culqui-Levano DR, Rodriguez-Valín E, Donado-Campos JM. Analysis of extrapulmonary tuberculosis in Spain: 2007–2012 National Study. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2017; 35(2): 82–87.
4. Jaovisidha, S; Chen, C; Ryu, K N; Siri Wongpairat, P; Pekanan, P; Sartoris, D J; Resnick, D (1996). Tuberculous tenosynovitis and bursitis: imaging findings in 21 cases. *Radiology*, 201(2), 507–513.
5. Pattamapaspong, Nuttaya; Muttarak, Malai; Sivasomboon, Chate (2011). Tuberculosis Arthritis and Tenosynovitis. *Seminars in Musculoskeletal Radiology*, 15(5), 459–469.
6. Kuo C-HS, Wang C-C, Huang Y-C, Pavlidis S, Liu C-Y, Ko HW, et al. (2019) Comparison of a combination of chemotherapy and immune checkpoint inhibitors and immune checkpoint inhibitors alone for the treatment of advanced and metastatic non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer*; 10(5), 1158–66.
7. Bilollikar, Vivek K.; Ilyas, Asif M. (2020). *Mycobacterial Infections of the Hand*. *HAND*(4), 772–779.
8. Barber DL, Mayer-Barber KD, Feng CG, Sharpe AH, Sher A (2011) CD4 T cells promote rather than control tuberculosis in the absence of PD-1–mediated inhibition. *J Immunol* 186(3), 1598– 607
9. Lazar-Molnar E, Chen B, Sweeney KA, Wang EJ, Liu W, Lin J, et al (2010). Programmed death-1 (PD-1) deficient mice are extraordinarily sensitive to tuberculosis. *Proc Natl Acad Sci Unit States Am* 107(30), 13402–7
10. Sakai S, Kauffman KD, Sallin MA, Sharpe AH, Young HA, Ganusov VV, et al (2016). CD4 T cell-derived IFN- γ plays a minimal role in control of pulmonary *Mycobacterium tuberculosis* infection and must be actively repressed by PD-1 to prevent lethal disease. *PLoS Pathog* 12(5): 1005667.
11. Zaemes, Jacob; Kim, Chul (2020). Immune checkpoint inhibitor use and tuberculosis: a systematic review of the literature. *European Journal of Cancer*, 132(), 168–175.
12. Suliman, Aasir M.; Bek, Shaza A.; Elkhatim, Mohamed S.; Husain, Ahmed A.; Mismar, Ahmad Y.; Eldean, M. Z. Sharaf; Lengyel, Zsolt; Elazzazy, Shereen; Rasul, Kakil I.; Omar, Nabil E. (2020). Tuberculosis following programmed cell death receptor-1 (PD-1) inhibitor in a patient with non-small cell lung cancer. Case report and literature review. *Cancer Immunology, Immunotherapy* (4), 935–944.

b. Infección fúngica

DETERIORO COGNITIVO SUBAGUDO EN PACIENTE CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

Arroyo Gallego M., Candel González F.J., Matesanz David M., Escudero López-Cepero E.

Palabras clave: leucemia linfática crónica, aspergilosis cerebral, Ibrutinib.

PRESENTACIÓN

El uso de ibrutinib en leucemia linfática crónica (LLC) ha revolucionado su tratamiento, pero conlleva desafíos, como infecciones graves.

Presentamos el caso de un paciente en tratamiento con idelalisib-rituximab e ibrutinib que desarrolló un deterioro cognitivo subagudo y, además, lesiones cutáneas. Destaca la complejidad y los riesgos asociados al uso de un fármaco tan útil como ibrutinib en el manejo de la LLC.

CASO CLÍNICO

Varón de 77 años que acude a Urgencias por desorientación y alteración del comportamiento. Presenta antecedente de alergia a cotrimoxazol (descrito exantema maculoeritematoso disseminado, en 2016, que requirió ingreso hospitalario), con desensibilización posterior y tolerancia a dosis profiláctica. Fumador, con fibrilación auricular, gastritis inespecífica y liposarcoma (13 mm) de canal inguinal derecho, intervenido en 2011, y orquiectomía derecha en 2016. En seguimiento por Hematología por leucemia linfática crónica, diagnosticada en 2012, estadio III de Rai y B de Binet, con mutación P53+, sobreexpresión de ZAP70 y baja expresión de CD38. Ingresó, en febrero de 2016, por anemia y astenia, recibiendo transfusión sanguínea e iniciando, el 26 de febrero de 2016, tratamiento antileucémico idelalisib-rituximab (por 17p P53+). El 22 de marzo de 2016, tras comunicación de alerta farmacológica por Gilead Sciences Spain (distribuidor de idelalisib en Europa), se suspendió dicho tratamiento.

En abril de 2016, presentó infección por virus herpes con afectación mucosa oral. El día 20 de mayo de 2016, inició tratamiento con ibrutinib con buena tolerancia. La última revisión en consultas de Hematología se realizó el 22 de mayo de 2018, presentando el paciente buen estado general, destacando únicamente, a la exploración física, aftas orales. Aportaba analítica de sangre con leucocitos 7600, plaquetas 149000, Hb 13.7, Htco 40.8%, VCM 94.2 fL, RDW 15.2%, examen microscópico de frotis de sangre periférica normal, fibrinógeno 294 mg/dL y d-dímero 297 ng/mL.

El paciente realizaba tratamiento habitual con dabigatrán 150 mg cada 12 horas, cotrimoxazol 80/400 mg un comprimido cada 12 horas, fluconazol 100 mg un comprimido al día, aciclovir 200 mg, dos comprimidos cada 12 horas e ibrutinib, tres comprimidos al día.

Acudió a Urgencias, el 1 de noviembre de 2019, por cuadro subagudo y sutil de desorientación temporoespacial (dificultad para encontrar el domicilio), así como dificultad para completar acciones como vestirse o peinarse. El paciente no refería cefalea, fiebre ni sensación distérmica. Ninguna clínica motora ni sensitiva asociada. Tampoco clínica gastrointestinal ni respiratoria. En la anamnesis dirigida, no refería contacto con animales domésticos, viajes al trópico, excursiones campestres ni baños en piscinas o lagos. Ninguna ingesta de alimentos en mal estado o crudos. Tampoco diagnóstico de procesos infecciosos ni traumatismo en días previos.

En la exploración física, el paciente impresionaba de buen estado general, normocoloreado, Tª 36.7°C, TA 135/70 mmHg, FC 78 lpm, FR 15 rpm y saturación de oxígeno basal 98%. Destacó un soplo sistólico en foco aórtico IV/VI. En la exploración neurológica, destacó desorientación temporo-espacial. Lenguaje fluente con parafasias. En la campimetría por confrontación, parecía detectarse hemianopsia homónima izquierda. No presentó alteración en el resto de exploración de pares craneales. Tampoco alteración en exploración motora, sensitiva ni de cerebelo, siendo la exploración de la marcha normal.

Se realizó analítica de sangre con los siguientes resultados: leucocitos 6.370/uL, (N 65.7%, L 23.5%, E 0.3%), Hb 13.3 g/dL, hematocrito 41.8%, plaquetas 142.000/uL, citobioquímica general, hepática y estudio de la coagulación normales, PCR 0.02 mg/dL, VSG 2 mm/h.

Se solicitó, además, radiografía de tórax donde únicamente se apreció una pequeña atelectasia base izquierda y TC craneal que refleja una lesión nodular parieto-occipital derecha (**Figura 1**).

Ante los hallazgos, se solicitaron hemocultivos y urocultivo y se inició antibioterapia empírica intravenosa con meropenem, linezolid, cotrimoxazol y corticoides (por el edema vasogénico perilesional). Se solicitó serología VIH, Lúes, Ag criptocócico e IgG anti-*Toxoplasma*. Se completó estudio con ecocardiograma, ortopantomografía, resonancia magnética y PET corporal. En la resonancia magnética

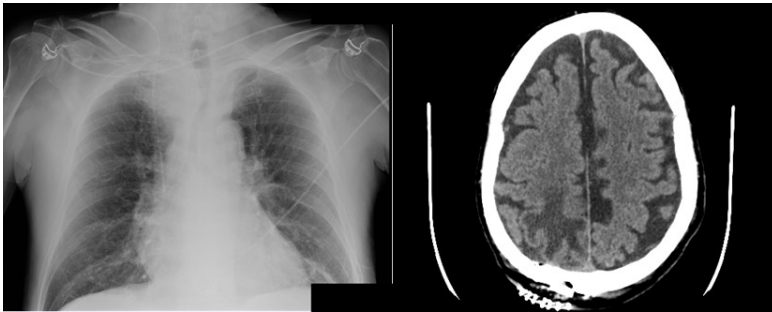


Figura 1. Radiografía y TC craneal a su llegada a Urgencias

cerebral (**Figura 2**), se apreció una lesión nodular de 27 mm de diámetro máximo, con borde hipointenso en T2 y discretamente hiperintensa en T1, así como extenso edema vasogénico que mostraba realce en anillo (en el estudio de difusión se observó marcada restricción de la difusión en la zona central, sin que se observase aumento de flujo sanguíneo regional en la pared). Todos estos hallazgos sugerían absceso. La marcada hipointensidad en T2 postcontraste en el estudio de perfusión hacía difícil la valoración, por lo que se completó estudio con PET, que describió una lesión de bajo grado de metabolismo en región medial del lóbulo occipital derecho. Un EEG mostró una lentificación difusa del trazado de base sin ritmos fisiológicos ni reactividad ante estímulos, compatible con encefalopatía no epileptiforme e inespecífica.

A las pocas horas del inicio del tratamiento empírico, a la espera de los resultados de Microbiología solicitados, el paciente desarrolló un exantema cutáneo generalizado (**Figura 3**), fracaso renal que requirió hemofiltración e insuficiencia respiratoria por lo que se inició soporte ventilatorio.

Comenzaron a llegar resultados microbiológicos, siendo los hemocultivos, el urocultivo, el cultivo de esputo, el panel PCR multiplex neumonía, todos ellos negativos. En el broncoaspirado, se aislaron *Escherichia coli* y *Streptococcus agalactiae*, ambos multisensibles.

Nuestras preguntas fueron:

- ¿Qué tipo de lesión tenía el paciente y cuál podría ser su correlación etiológica?
- ¿Qué significaba esa afectación dermatológica?
- ¿Por qué se produjo este fallo multiorgánico?
- ¿Era una complicación o formaba parte del diagnóstico?

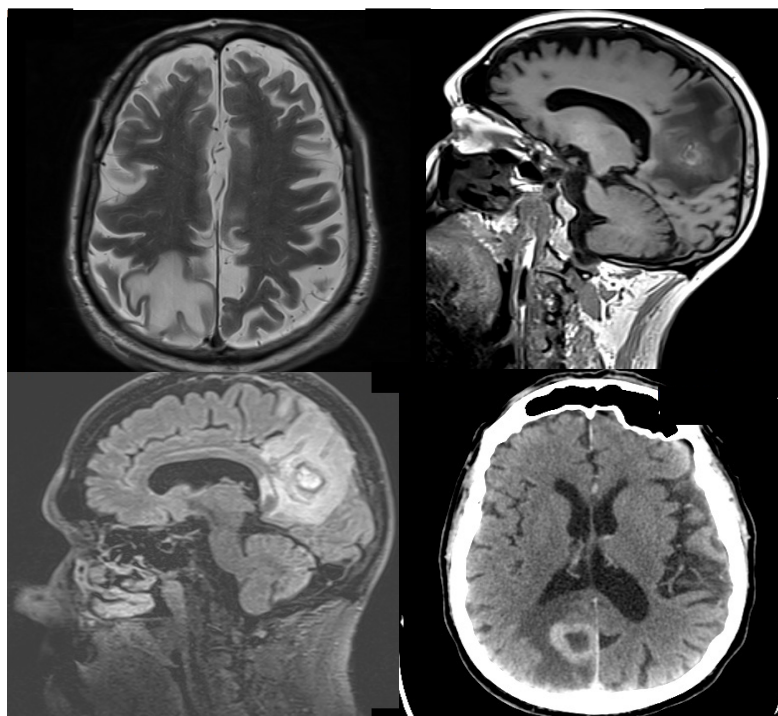


Figura 2. Imágenes de resonancia magnética y PET-TAC

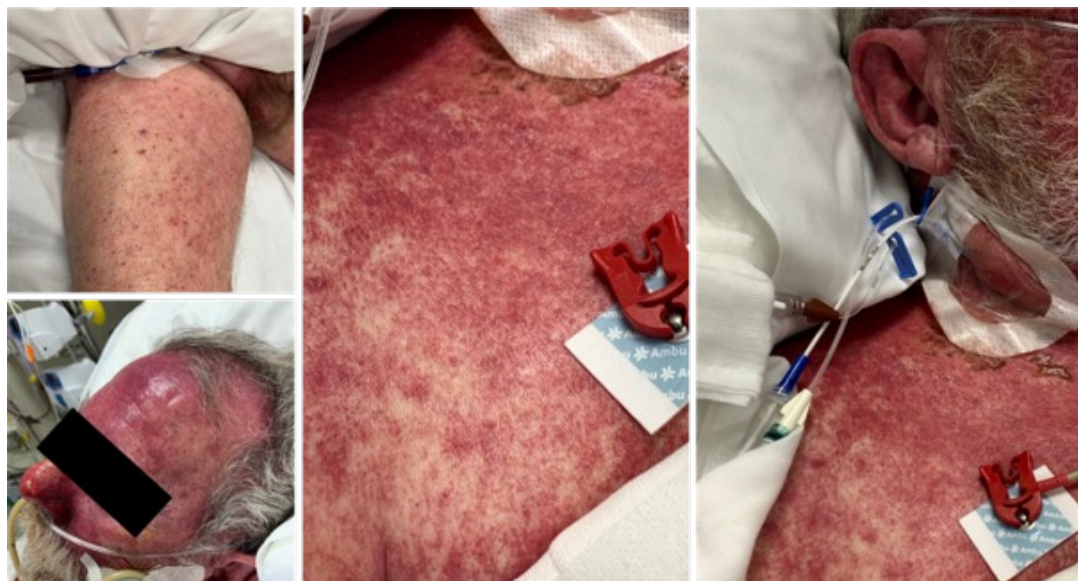


Figura 3. Imágenes de afectación cutánea descrita

La causa más frecuente de absceso cerebral en paciente con LLC tratado con ibrutinib es la infecciosa, aunque también había que descartar otros orígenes menos probables (neoplasia, síndrome de Richter, causas vasculares e inflamatorias, esclerosis múltiple, vasculitis, enfermedad granulomatosa). Revisamos los estudios microbiológicos solicitados siendo las serologías VIH, VHB, VHC, VDRL, *Cryptococcus* spp. y *Toxoplasma*, negativas y la serología de virus varicela zóster IgG positiva, IgM negativa. Se realizó, además un ecocardiograma que descartó endocarditis como origen del absceso cerebral.

Fue valorada, la afectación cutánea del paciente, por Dermatología, describiendo exantema maculoso, de lesiones redondas, monomorfas, no confluentes, eritemato-purpúricas en tronco y menos intenso en extremidades superiores, siendo la primera sospecha un Síndrome de Stevens-Johnson en relación con la alergia a sulfamidas, que ya le había deparado un ingreso años antes.

En las siguientes 24 horas y bajo anestesia general, se practicó craneotomía y drenaje del absceso, enviando muestras a Microbiología Clínica. Se realizaron las técnicas de diagnóstico rápido habituales: gram, sin evidencia de microorganismos, Ziehl-Neelsen, sin bacilos ácido-alcohol resistentes, PCR para micobacterias, VEB negativas (descartando un proceso linfoproliferativo B asociado a VEB). Sin embargo, en la tinción de azul de lactofenol, se identificaron estructuras fúngicas correspondientes a hongo filamentoso tabicado, con una distribución conidióforo cenocítico compatible con *Aspergillus fumigatus* (Figura 4). Ante estos resultados, se inició tratamiento con isavuconazol y anfotericina B liposomal a dosis de 3 mg/Kg/día hasta conseguir niveles del azol, manteniendo, posteriormente, isavuconazol en monoterapia.

Así, se alcanzaron los diagnósticos de Aspergilosis cerebral y Síndrome de Stevens-Johnson relacionado con intolerancia a sulfamidas. El aislamiento en BAS de *Escherichia coli* y *Streptococcus agalactiae* se interpretó como traqueobronquitis (sin infiltrado inflamatorio, sin captación pulmonar en PET-TAC realizado las 24 horas previas, PCR multiplex neumonía negativo).

En las 48 horas siguientes al inicio del tratamiento antifúngico, el paciente presentó un empeoramiento respiratorio y radiológico. Dado el aislamiento en BAS de *Escherichia coli* y *Streptococcus agalactiae*, se mantuvo tratamiento con meropenem, añadiendo ampicilina y suspendiendo linezolid y cotrimoxazol. También en este periodo, el paciente presentó, además, empeoramiento de lesiones dérmicas iniciando tratamiento inmunosupresor con ciclosporina. Pasadas las primeras 48 horas, se produjo una mejoría clínica franca. Sin embargo, las analíticas seriadas reflejan la aparición de signos de colestasis intra-



Figura 4. Se observa un conidióforo cenocítico con una vesícula y una sola serie de fialides, dispuestas en 180° de la vesícula (como pelos de punta), correspondiente a *Aspergillus fumigatus*.

hepática, motivo por el que se suspendió ciclosporina y se sustituyó voriconazol por isavuconazol. La evolución posterior fue positiva permitiendo la retirada de depuración extrarrenal.

Tras varias complicaciones asociadas al ingreso (desnutrición proteica, neuropatía y miopatía del paciente crítico, mioclonía de probable etiología tóxico-metabólica y farmacológica, disfagia neurógena requiriendo gastrostomía, úlcera sacra, colonización por *Pseudomonas* multirresistente, etc.), el paciente fue dado de alta a planta, 90 días después de su ingreso.

IBRUTINIB Y ASPERGILOSIS INVASIVA

Ibrutinib ejerce su acción como un potente inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK), una molécula clave en las vías de señalización del receptor de antígenos del linfocito B (BCR) y del receptor de citoquinas, cuya funcionalidad es crucial para la supervivencia y proliferación de las células tumorales en la LLC.¹ No obstante, a pesar de sus innegables beneficios, la introducción de ibrutinib en el tratamiento de neoplasias hematológicas ha ido acompañada de un aumento significativo en los casos de infección fúngica invasora, especialmente de aspergilosis invasiva, incluso en pacientes que carecen de otros factores de riesgo tradicionalmente asociados, como la neutropenia o el tratamiento con glucocorticoides.¹⁻⁶

Este fenómeno ha suscitado un considerable interés en la investigación de la verdadera incidencia de **infecciones fúngicas invasoras** en poblaciones de pacientes con neoplasias hematológicas tratadas con este fármaco. Los estudios epidemiológicos han revelado una prevalencia variable, que oscila entre el 2.4% y el 4.2%, siendo la mayoría de estos casos atribuibles a *Aspergillus* y manifestándose con una afectación particular del sistema nervioso central (SNC) en comparación con otros perfiles de pacientes.³

DISCUSIÓN

La relación entre el ibrutinib y la aspergilosis invasiva del SNC se ha explorado en diversos estudios, sugiriendo que la BTK desempeña un papel crucial en la respuesta inmune contra las esporas de *Aspergillus* spp. en el tracto respiratorio, incluyendo la primera línea de defensa contra la infección fúngica invasora. La actuación del ibrutinib como potente inhibidor a este nivel, podría explicar esta relación. Algunos estudios realizados hasta la fecha parecen coincidir en que el tiempo de exposición juega un papel importante, siendo más frecuente la infección en los primeros meses de tratamiento.⁷⁻⁸ Quizá, los efectos inmunitarios de ibrutinib, que se desarrollan más tarde, suprimen menos las funciones requeridas para la defensa contra los hongos invasores o podrían incluso reforzar estas defensas. Se necesitan más estudios para aclarar esto.⁹ Por otro lado, la aspergilosis del SNC, generalmente, acontece derivada de una invasión de estructuras vecinas o a través de diseminación hematógena. No es una localización frecuente, ocurriendo solo en 2.7-6% de los casos.⁷⁻⁸

Isavuconazol es el azol antifúngico más nuevo, autorizado para su uso en el tratamiento de la aspergilosis invasiva y la infección por mucor. Puede administrarse por vía oral o intravenosa. Tiene un gran volumen de distribución y una alta unión a proteínas plasmáticas. A diferencia de otros antifúngicos de su grupo, hay menos variabilidad en sus parámetros farmacocinéticos, por lo que no se hace necesario la monitorización sistemática de sus niveles plasmáticos. Se administra con una dosis de carga de 200 mg cada 8 horas durante las primeras 48 horas, seguida de una dosis de mantenimiento de 200 mg cada 24 horas. Isavuconazol es sustrato e inhibidor moderado de la isoenzima CYP3A4 y puede inducir débilmente la CYP2B6, afectando levemente a otras isoenzimas. Como consecuencia, la interacción del isavuconazol con sustratos de CYP3A4, como los inmunosupresores, es claramente menor que la producida por otros azoles.¹⁰ La administración conjunta de isavuconazol con tacrolimus, sirolimus o ciclosporina produjo un aumento en el AUC de los inmunosupresores del 125%, 84% y 29%, respectivamente. En el caso del ácido micofenólico y la prednisolona, del 35% y 8%.¹¹ Isavuconazol tiene difusión cerebral¹² y es muy activo frente a especies de *Aspergillus* spp. Existe evidencia de la difusión de este azol al sistema nervioso central y también del tratamiento de la aspergilosis secundaria a ibrutinib.^{13,14} Este fue el motivo por el que se empleó en el manejo de la cerebritis fúngica de nuestro paciente hasta la resolución completa del cuadro.

CONCLUSIONES

- ❖ La invasión cerebral por *Aspergillus* spp. de este paciente, en ausencia de afectación pulmonar o sinusal, resulta menos explicable. Existe la hipótesis de que las micotoxinas producidas por *Aspergillus* spp. pueden alterar la barrera hematoencefálica (BHE), destruir neuronas y evadir la fagocitosis y opsonización de conidias, permitiendo la propagación de la infección al SNC.¹⁵
- ❖ Ibrutinib tiene una característica: buena penetrancia en el SNC, planteando la posibilidad de que pueda permitir que los macrófagos afectados por ibrutinib puedan favorecer la transmisión de esporas a través de la BHE favoreciendo la infección en el SNC.
- ❖ Aunque son necesarios todavía muchos estudios para esclarecer todas estas hipótesis, la realidad es que los hallazgos obtenidos hasta la fecha plantean una importante reflexión respecto a un tema muy controvertido: la profilaxis. Diferentes estudios han demostrado que, cuando la incidencia de la infección fúngica es mayor de un 5%, la profilaxis es coste-efectiva (siempre teniendo en cuenta otras consideraciones como tolerabilidad, interacciones medicamentosas o resistencias).^{16,17} ¿Deberían los pacientes con LLC en tratamiento con ibrutinib recibir profilaxis primaria antifúngica? La respuesta no es tan sencilla, sobre todo teniendo en cuenta que la inhibición antifúngica del citocromo P450 puede aumentar los niveles de ibrutinib y dificultar su titulación y monitorización.
- ❖ Es necesario mantener una vigilancia estrecha en estos pacientes y entender los riesgos de esta terapia, porque no debemos olvidar que constituye, en muchos casos, la mejor opción terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Eichenberger EM, Saullo J, Brander D, Wang SH, Perfect JR, Messina JA. A case of CNS aspergillosis in a patient with chronic lymphocytic leukemia on first-line ibrutinib therapy. *Med Mycol Case Rep*. 2019; 27: 17-21.
2. Chamilos G, Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Call for Action: Invasive Fungal Infections Associated With Ibrutinib and Other Small Molecule Kinase Inhibitors Targeting Immune Signaling Pathways. *Clin Infect Dis*. 2018; 66(1): 140-148.
3. Varughese T, Taur Y, Cohen N, Palomba ML, Seo SK, Hohl TM, Redelman-Sidi G. Serious Infections in Patients Receiving Ibrutinib for Treatment of Lymphoid Cancer. *Clin Infect Dis*. 2018; 67(5): 687-692.
4. Ruchlemer R, Ben-Ami R, Bar-Meir M, Brown JR, Malphettes M, Mous R, Tonino SH, Soussain C, Barzic N, Messina JA, Jain P, Cohen R, Hill B, Mulligan SP, Nijland M, Herishanu Y, Benjamini O, Tadmor T, Okamoto K, Arthurs B, Gottesman B, Kater AP, Talha M, Eichhorst B, Korem M, Bogot N, De Boer F, Rowe JM, Lachish T. Ibrutinib-associated invasive fungal diseases in patients with chronic lymphocytic leukaemia and non-Hodgkin lymphoma: An observational study. *Mycoses*. 2019; 62(12): 1140-1147.
5. Bercusson A, Colley T, Shah A, Warris A, Armstrong-James D. Ibrutinib blocks Btk-dependent NF-κB and NFAT responses in human macrophages during *Aspergillus fumigatus* phagocytosis. *Blood*. 2018; 132(18): 1985-1988.
6. Woyach JA. Ibrutinib and Aspergillus: a Btk-targeted risk. *Blood*. 2018; 132(18): 1869-1870.
7. Kurian M, Vick E, Khanapara D. "CNS-invasive aspergillosis following ibrutinib therapy. *Int J Immunother Cancer Res* 2022; 8 (1): 001-003. DOI: 10.17352/2455-8591.000035
8. Ghez D, Calleja A, Protin C, Baron M, Ledoux MP, Damaj G, Dupont M, Dreyfus B, Ferrant E, Herbaux C, Laribi K, Le Calloch R, Malphettes M, Paul F, Souchet L, Truchan-Graczyk M, Delavigne K, Dartigeas C, Ysebaert L; French Innovative Leukemia Organization (FILO) CLL group. Early-onset invasive aspergillosis and other fungal infections in patients treated with ibrutinib. *Blood*. 2018; 131(17): 1955-1959.
9. Blez D, Blaize M, Soussain C, Boissonnas A, Meghraoui-Kheddar A, Menezes N, Portalier A, Combadière C, Leblond V, Ghez D, Fekkar A. Ibrutinib induces multiple functional defects in the neutrophil response against *Aspergillus fumigatus*. *Haematologica*. 2020; 105(2): 478-489.
10. Rouzaud C, Jullien V, Herbrecht A, Palmier B, Lapusan S, Morgand M, Guéry R, Dureault A, Danion F, Puget S, Goldwirt L, Lanternier F, Lortholary O. Isavuconazole Diffusion in Infected Human Brain. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019; 63(10): e02474-18.
11. Azanza JR, Mensa J, Barberán J, Vázquez L, Pérez de Oteyza J, Kwon M, Yáñez L, Aguado JM, Cubillo Gracian A, Solano C, Ruiz Camps I, Fortún J, Salavert Lletí M, Gudiol C, Olave Rubio T, Solano C, García-Vidal C, Rovira Tarrats M, Suárez-Lledó Grande M, González-Sierra P, Dueñas Gutiérrez C. Recommendations on the use of azole antifungals in hematology-oncology patients. *Rev Esp Quimioter*. 2023; 36(3): 236-258.
12. Lamoth F, Mercier T, André P, Pagani JL, Pantet O, Maduri R, Guery B, Decosterd LA. Isavuconazole brain penetration in cerebral aspergillosis. *J Antimicrob Chemother*. 2019; 74(6): 1751-1753.
13. Cummins KC, Cheng MP, Kubiak DW, Davids MS, Marty FM, Issa NC. Isavuconazole for the treatment of invasive fungal disease in patients receiving ibrutinib. *Leuk Lymphoma*. 2019; 60(2): 527-530.

2. INFECCIÓN EN PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

14. Nyga R, Delette C, Mabile C, Bennis Y, Chouaki T, Boone M, Maizel J, Marolleau JP, Joseph C. Ibrutinib related cerebral aspergillosis successfully treated with isavuconazole: a case report. *Leuk Lymphoma*. 2020; 61(7): 1760-1762.
15. Górska K, Blaszkowska J, Dzikowiec M. Neuroinfections caused by fungi. *Infection*. 2018; 46(4): 443-459.
16. Vázquez López L, Villaescusa de la Rosa T, de la Cámara R, Espigado I, Grau S, Jurado M, Salavert M, Serrano D, Solano C, Ruiz I. Posicionamiento y actitudes de manejo sobre la profilaxis antifúngica en el paciente hematológico (Proyecto PROMIC). *Rev Esp Quimioter* 2017; 30(3): 213-223
17. Herrera F, Salgueira C, Costantini P, Jordán R. Profilaxis antifúngica primaria en pacientes oncohematológicos: ¿a quiénes, cuándo y con qué? *Medicina (B. Aires)* 2021 ; 81(3): 438-451. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802021000300438&lng=es .

MIOPERICARDITIS EN PACIENTE INMUNODEPRIMIDO CON SARCOIDOSIS Y SÍNDROME MIELODISPLÁSICO

Bosch-Schips M., Novoa Jáuregui S., Rodríguez Ariza L., Martín-Gómez M.T., Los Arcos Bertiz I.

Palabras clave: síndrome mielodisplásico, miopericarditis, infección fúngica invasora de brecha.

PRESENTACIÓN

Presentamos el caso de un varón con antecedentes de sarcoidosis pulmonar bajo corticoterapia y síndrome mielodisplásico con neutropenia, candidato a alo-trasplante de médula ósea sin terapia citorreductora previa, ingresa, previo al acondicionamiento, desarrollando insuficiencia respiratoria y fiebre con nuevas lesiones nodulares pulmonares en la tomografía computarizada, sin aislamientos microbiológicos y negatividad de 1,3-Beta-D-Glucano y galactomananos en sangre, esputo y lavado broncoalveolar. Tras iniciar tratamiento con antibioterapia de amplio espectro y anfotericina B liposomal, presenta empeoramiento clínico-radiológico. Se atribuye a un brote sarcoidótico corticodependiente a altas dosis.

El caso que presentamos ilustra la dificultad de identificación de determinadas especies fúngicas que implican altas tasas de mortalidad en pacientes inmunocomprometidos, debido a que causan infección diseminada y, habitualmente, son resistentes a todos los antifúngicos comercializados.

CASO CLÍNICO

Reportamos el caso de un hombre de 61 años con antecedentes de extabaquismo, con un factor de exposición de 20 paquetes/año, hipertensión arterial, reflujo gastroesofágico crónico, sarcoidosis sistémica desde 2019 con afectación ganglionar y eritema nodoso con biopsia pulmonar que demuestra granulomas no necrotizantes tipo sarcoideo (recibió tratamiento de corta durada con corticoides a dosis bajas).

Es diagnosticado de síndrome mielodisplásico con exceso de blastos tipo 1, cariotipo complejo con un cromosoma derivativo t(1;7), que condiciona trisomía parcial del cromosoma 1 y una delección de 7q así como una trisomía del cromosoma 8, mutaciones en IDH2, STAG1, STAG2 y PHF6; UBA1 negativo; que condiciona un IPSS-R de 4.5 y un IPSS-M de 1.6 (muy alto riesgo). Neutropenia persistente con CAN de $300 \text{ cells} \times 10^6/\text{dL}$. Sin profilaxis infecciosa habitual.

Sin recibir tratamiento previo, se decide, por alto riesgo, proceder directamente al Alo-trasplante.

A su ingreso previo al comienzo del acondicionamiento, inicia un cuadro de insuficiencia respiratoria con requerimiento de oxígeno a bajos flujos, motivo por el que se realiza una tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) urgente que muestra lesiones nodulares de nueva aparición, respecto a las lesiones en vidrio deslustrado de sarcoidosis, ya conocidas de base. Se inicia cobertura antifúngica con anfotericina B liposomal intravenosa $3 \text{ mg/Kg}/24\text{h}$. Se extrae Galactomanano (GMN) y 1,3-beta-D-glucano (BDG) en suero que resultan negativos, junto a fibrobroncoscopia (FBS), el día siguiente, sin aislamientos bacterianos, fúngicos ni de micobacterias con GMN en el BAL negativo.

Realiza pico febril al volver de la FBS. Se cursan hemocultivos que resultan negativos y se inicia cobertura con piperacilina-tazobactam $4 \text{ g}/6\text{h}$. Presenta empeoramiento respiratorio y radiológico progresivo, motivo por el que se escala a meropenem $2 \text{ g}/8\text{h}$, al día 3 de ingreso. Se cursa un cultivo de esputo grado 5, que muestra crecimiento de flora orofaríngea. Ante la ausencia de aislamientos y el antecedente de sarcoidosis, se desescala a piperacilina-tazobactam, el día 7 de ingreso.

2. INFECCIÓN EN PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

El paciente persiste con fiebre y una lenta evolución desfavorable a nivel respiratorio, motivo por el que se decide realizar nuevo TACAR, el día 14 de ingreso, que muestra progresión de áreas de condensación y aumento del tamaño de las opacidades nodulares mal definidas con tendencia a la confluencia, con consiguiente nueva FBS el día 17, con realización de biopsia pulmonar que fue compatible neumonitis intersticial, con neumonía organizada focal y sangrado intraalveolar. Se decide iniciar metilprednisolona, en pulsos 500 mg durante 3 días que, posteriormente, se rota a 1 mg/Kg/24h y se inicia profilaxis con posaconazol 300 mg/24h y cotrimoxazol 160/800 mg, 3 días a la semana.

El paciente presenta una evolución clínica respiratoriamente favorable, retirándose el oxígeno y con TACAR de control a los 25 días, con mejoría de la afectación nodular bipulmonar. Se inicia tapering corticoideo 10 mg/4 días, hasta suspensión. Se mantiene afebril durante este proceso. Se repite TACAR el día 36, con resolución completa de infiltrados nodulares, con persistencia de vidrio esmerilado conocido previamente.

El paciente se mantiene estable hasta el que realiza pico febril a los 42 días junto a reinicio de clínica respiratoria en forma de crepitantes y tos con expectoración verdosa. Se extraen hemocultivos y cultivo de esputo y se inicia cobertura con piperacilina-tazobactam. Se solicita nuevo TACAR a los 46 días y se incrementa la metilprednisolona a 30 mg/24h. Los hemocultivos periféricos resultan positivos a *Enterococcus faecium* productor del gen VanB (sensible a teicoplanina) con cultivos de catéteres negativos, por lo que se añade a la cobertura teicoplanina a dosis de 8 mg/Kg/24h (con dosis de carga), con hemocultivos de control negativos.

Presenta empeoramiento respiratorio progresivo con empeoramiento de la insuficiencia respiratoria al día 50. Se escala la terapia a pulsos de metilprednisolona 500 mg/24h, junto a meropenem 2 g/8h + azitromicina 500 mg/24h, requiriendo cánulas nasales de alto flujo (CNAF) a FiO_2 0.4 a 50 L/min e ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos. Se realiza despistaje de *Pneumocystis jirovecii* con PCR de lavado oral y BDG en sangre, ambas resultando negativas. El paciente presenta mejoría paulatina con la cobertura, desescalando oxigenoterapia hasta bajos flujos, al día 60 del ingreso. Tapering de corticoides posterior, suspendiendo meropenem al día 58 del ingreso, con regreso a planta el día 62. La teicoplanina se mantiene hasta el día 65, con posterior retirada.

El paciente se mantiene estable bajo tratamiento con metilprednisolona 60 mg/24h desde el día 65, manteniendo profilaxis con posaconazol 300 mg/24h. Desde su inicio, el 18 de ingreso y durante todo el ingreso, se mantuvo neutropénico con CAN menor a $1000 \text{ cells} \times 10^6/\text{dL}$, en todo momento.

Al día 69, inicia debut de fibrilación auricular (FA) con respuesta ventricular media de 150 latidos/min, controlado con digoxina que, sin dolor torácico, presenta elevación de troponinas a 206 ng/L que se orienta como infarto agudo de miocardio tipo 2, secundario a la taquimiocardiopatía, motivo por el que inicia perfusión de amiodarona, con reversión a ritmo sinusal.

Al día 70, inicia de nuevo esputo purulento verdoso con restos marronáceos y algún resto hemático, motivo por el que se cursa cultivo de esputo que muestra un Murray grado 3 con flora polimicrobiana pendiente de cultivos. Se cursan hemocultivos en frío y se inicia piperacilina-tazobactam. Proteína C reactiva muestra aumento en una semana de hasta 30 mg/dL.

Durante la noche del día 72, presenta una nueva racha de FA con respuesta ventricular de 160 latidos/min que no se controla a pesar de amiodarona, motivo por el que, en consenso con Cardiología, se añade beta-bloqueante. Se constata, junto a ello, elevación cóncava progresiva del ST y descenso del FC en todas las derivaciones excepto aVR, sin dolor torácico asociado, así como elevación progresiva de troponinas hasta 1257 ng/dL y pro-péptido natriurético cerebral 5404 pg/mL, junto a insuficiencia respiratoria hipoxémica con necesidad de venturi hasta FiO_2 0.31.

Los hallazgos del electrocardiograma, junto a la elevación de troponinas, orientan a probable miopericarditis. Se realiza TACAR urgente con empeoramiento del infiltrado nodular. Se extrae PCR en sangre para enterovirus, parvovirus B19, *Toxoplasma* y Citomegalovirus. Se realiza frotis naso-oro-faríngeo para PCR virus respiratorios. Se escala antibioticoterapia a meropenem 2 g/8h y reinicio de teicoplanina a 8 mg/Kg/24h (3 dosis de carga) ante antecedente de *E. faecium* VanB.

Durante el día 73, el paciente persiste con deterioro de la función respiratoria y claros signos de insuficiencia cardíaca con aumento de oxígeno hasta CNAF a 0.4 con 40L/min, con deterioro de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo a 40% (basal de 55%) y ascenso persistente de troponinas 1327 ng/dL. Se traslada a la Unidad Coronaria, donde se inicia colchicina 0.5 mg/24h. Se realiza TACAR el mismo día que muestra reaparición de la afectación nodular pulmonar. Durante todo el proceso, el paciente persiste con neutropenia grave. (Figura 1)

Durante el día 74, caída nuevamente en FA/flutter auricular con respuesta ventricular rápida, con necesidad de cardioversión eléctrica en 2 ocasiones, pero con recaídas a flutter frecuentes y necesidad de aumento de CNAF a 0.6 y 60 L/min. Se decide iniciar bolus de metilprednisolona a 500 mg/24h durante 3 días y, posteriormente, tapering a 1 mg/Kg/24h al no poder descartar miopericarditis inmunomediada. Se decide proceder a biopsia endomiocárdica, sin incidencias; que muestra ligera coronariopatía de 1 vaso (coronaria derecha 50/60% del flujo).

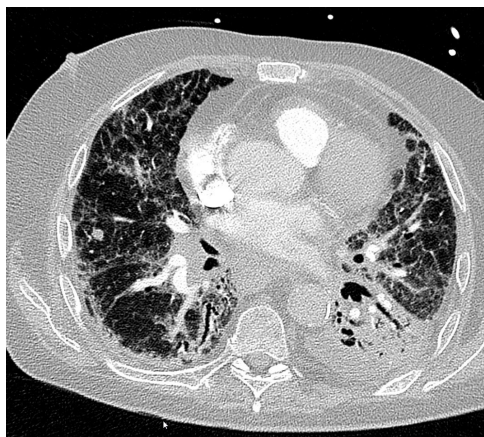


Figura 1. TACAR realizado a los +73 días de ingreso, con reaparición de nodularidad y broncograma en base izquierda.

El día 75, de madrugada, presenta progresión respiratoria con necesidad de intubación orotraqueal, cumpliendo criterios de miopericarditis fulminante, con necesidad de inicio de noradrenalina y dobutamina. Avisan por hemocultivos positivos con cocos Gram positivos a pesar de cobertura con meropenem + teicoplanina, motivo por el que se añade daptomicina 10 mg/Kg/24h. Los resultados preliminares de la biopsia endomiocárdica no aprecia infiltrado inflamatorio, granulomas o mieloblastos.

El día 76 se decide iniciar plasmaféresis, por sospecha de miopericardioneumonitis inmunomediada. Todas las PCR en sangre periférica realizadas (virus respiratorios, Citomegalovirus, *Toxoplasma*, Enterovirus, Parvovirus B19, Virus Herpes 1 y 2, Virus Varicela-Zóster) fueron negativas. Al día 76, por la tarde, se identifica en hemocultivos realizados 6 días antes y en el aspirado traqueal del día previo, un hongo filamentoso no *Aspergillus*, a pesar de profilaxis antifúngica adecuada con posaconazol. Se decide rotar a anfotericina B intravenosa 5 mg/Kg/24h con voriconazol 6 mg/Kg/12h.

A los 77 días, se identifica al hongo como *Lomentospora prolificans*, con panresistencia intrínseca a todos los antifúngicos testados, se mantiene cobertura con anfotericina B y voriconazol y se inician los trámites para uso compasivo de fosmanogepix.

Lamentablemente, el paciente progresa a shock cardiogénico y distributivo refractario a ionotropos positivos + vasopresores y fallece a los 77 días del ingreso.

Se procede a realizar necropsia de cavidad torácica, que muestra afectación miocárdica por múltiples focos de isquemia parcheada. La revisión microscópica evidencia presencia de hongos filamentosos con hifas cortas con invasión proveniente de vasos sanguíneos al resto del miocardio, con cultivos que resultaron positivos para *L. prolificans*. También se aislaron colonias de *L. prolificans*

2. INFECCIÓN EN PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

en la biopsia de los nódulos pulmonares, líquido pericárdico y líquido pleural. En sangre, se aislaron colonias de *E. faecium* resistente a vancomicina (VanB) sensible a teicoplanina. Se certifica el motivo de defunción como una lomentosporiasis diseminada. (Figura 2)

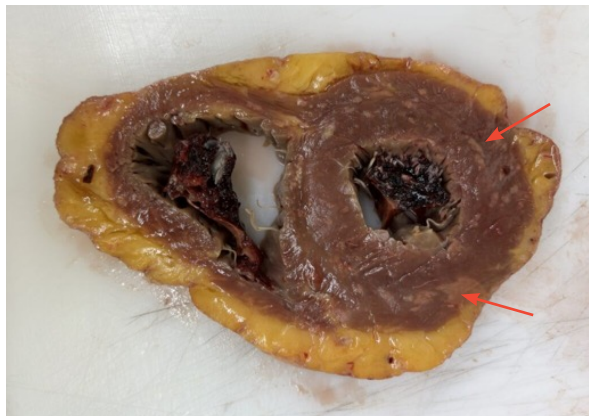


Figura 2. Necropsia con biopsia cardíaca, lesiones blanquecinas (flechas) secundarias a isquemia por invasión vascular por *L. prolificans*.

INFECCIÓN FÚNGICA INVASORA DE BRECHA Y *LOMENTOSPORA PROLIFICANS*

La **infección fúngica invasora de brecha (IFIb)** presenta una incidencia en aumento a causa del uso generalizado de profilaxis antifúngica, especialmente en pacientes hematológicos, que asocia una tasa de mortalidad a los 100 días de hasta el 47%.¹ Por este motivo, es fundamental considerarla en pacientes con episodios febriles y clínica atípica, especialmente en aquellos que asocian factores de riesgo: neutropenia, corticoterapia a altas dosis e infecciones virales concomitantes.

Un elevado índice de sospecha, así como la rápida detección e identificación del hongo responsable permitirá la rotación a una cobertura antifúngica empírica precoz eficaz, seguido del ajuste según antifungigrama, aumentando las probabilidades de éxito de la terapia. Sin embargo, en los casos de IFIb se encuentran seleccionadas especies crípticas de *Aspergillus fumigatus sensu lato*, *Mucorales*, *Scedosporium* y *Lomentospora* con perfiles de alta resistencia a múltiples antifúngicos, limitando las opciones terapéuticas.¹

Lomentospora prolificans es un hongo filamentoso que se encuentra comúnmente en el suelo y en el agua contaminada y es una causa poco común de infecciones fúngicas invasivas en Europa, Estados Unidos y Australia, especialmente en España y en climas áridos.² Los aislados de *L. prolificans* suelen ser panresistentes a la mayoría de los antifúngicos conocidos, tienen concentraciones inhibitorias mínimas elevadas. La infección diseminada es frecuente (61%), siendo el pulmón el órgano más frecuentemente afectado (44%). La mayoría de los individuos afectados tienen enfermedades hematológicas u oncológicas (66%), y la forma diseminada resulta en altas tasas de mortalidad (84%).^{2,3} Representa el 25% de las infecciones fúngicas no-*Aspergillus* en pacientes trasplantados y los factores de riesgo más relevantes para su aparición son el trasplante de órgano sólido y hematopoyético, neoplasia, inmunodeficiencia adquirida, neutropenia y terapia inmunosupresora.²

La afectación predominante es la pulmonar. Cuando existe afectación cardíaca, se muestra de forma frecuente como endocarditis valvulares^{4,5} y resultan en hemocultivos positivos en todos los casos reportados, aunque con crecimiento lento.⁴

DISCUSIÓN

La alta tasa de mortalidad de la infección por *L. prolificans*, enfatiza la importancia de un reconocimiento precoz. Para ello, se están integrando en la práctica clínica habitual herramientas de diagnóstico molecular, como las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa panfúngicas.⁶ De forma paulatina, se están integrando a la práctica clínica el cribaje para la detección precoz de probables infecciones fúngicas sin crecimiento en los cultivos.

Las opciones de tratamiento para las infecciones por *L. prolificans* son muy limitadas. Se recomienda el uso de voriconazol, por encontrar una tendencia positiva así como regímenes de tratamiento que incluyan terbinafina. Por lo tanto, la terapia combinada de terbinafina + voriconazol podría ser la opción de tratamiento preferida en las infecciones diseminadas por *L. prolificans*,^{2,3} aunque de nuevo remarcar que la evidencia es escasa. El desarrollo de nuevos antifúngicos de amplio espectro con excelente actividad *in vitro* y en modelos animales contra *L. prolificans*, como el caso de fosmanogepix⁷ y olorofim,⁸ se prevé que pueda mostrar un cambio relevante en el tratamiento y pronóstico de estas infecciones, con varios ensayos clínicos en marcha para la aprobación de estos fármacos. Actualmente, se puede solicitar el uso compasivo de ambos antifúngicos, pero su gestión es compleja e implica un retraso que no es asumible en estas infecciones.

CONCLUSIONES

- ⊗ Las infecciones por *L. prolificans* son raras e implican altas tasas de mortalidad en pacientes inmunocomprometidos, debido a que causan infección diseminada y habitualmente son resistentes a todos los antifúngicos comercializados.
- ⊗ La identificación temprana de la especie es fundamental cuando se sospecha la infección y se recomienda iniciar la cobertura con esquemas que incluyan voriconazol y terbinafina o con otras combinaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Puerta-Alcalde, Pedro et al. "Breakthrough invasive fungal infection among patients with haematologic malignancies: A national, prospective, and multicentre study." *The Journal of infection* vol. 87,1 (2023): 46-53. doi:10.1016/j.jinf.2023.05.005
2. Konsoula, Afroditi et al. "Lomentospora prolificans: An Emerging Opportunistic Fungal Pathogen." *Microorganisms* vol. 10,7 1317. 29 Jun. 2022, doi:10.3390/microorganisms10071317
3. Jenks, Jeffrey D et al. "Clinical characteristics and outcomes of invasive Lomentospora prolificans infections: Analysis of patients in the FungiScope® registry." *Mycoses* vol. 63,5 (2020): 437-442. doi:10.1111/myc.13067
4. Wakabayashi, Yoshitaka et al. "Scedosporium prolificans Endocarditis: Case Report and Literature Review." *Internal medicine (Tokyo, Japan)* vol. 55,1 (2016): 79-82. doi:10.2169/internalmedicine.55.5592
5. Kelly, Melissa et al. "Lomentospora prolificans endocarditis--case report and literature review." *BMC infectious diseases* vol. 16 36. 29 Jan. 2016, doi:10.1186/s12879-016-1372-y
6. Chen, Sharon C-A et al. "Scedosporium and Lomentospora Infections: Contemporary Microbiological Tools for the Diagnosis of Invasive Disease." *Journal of fungi (Basel, Switzerland)* vol. 7,1 23. 4 Jan. 2021, doi:10.3390/jof7010023
7. Shaw, Karen Joy, and Ashraf S Ibrahim. "Fosmanogepix: A Review of the First-in-Class Broad Spectrum Agent for the Treatment of Invasive Fungal Infections." *Journal of fungi (Basel, Switzerland)* vol. 6,4 239. 22 Oct. 2020, doi:10.3390/jof6040239
8. Wiederhold, Nathan P. "Review of the Novel Investigational Antifungal Olorofim." *Journal of fungi (Basel, Switzerland)* vol. 6,3 122. 30 Jul. 2020, doi:10.3390/jof6030122

FIEBRE PERSISTENTE EN UN PACIENTE NEUTROPÉNICO CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Gioia F., Martín Dávila P., Fortún Abete J.

Palabras clave: leucemia mieloide aguda, neutropenia febril, infección fúngica invasiva.

PRESENTACIÓN

Este caso describe a un paciente con leucemia mieloide aguda, tratado con quimioterapia intensiva, que desarrolló neutropenia febril y complicaciones oftalmológicas y pulmonares. Diagnosticado y tratado, inicialmente, con un régimen de inducción que incluyó citarabina e idarrubicina, el paciente experimentó múltiples episodios de neutropenia febril. A pesar de la profilaxis antifúngica y antibiótica, presentó síntomas de una posible infección fúngica invasiva, siendo necesarias pruebas adicionales y ajustes en el tratamiento antifúngico.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso clínico de un paciente de 48 años, obeso, con síndrome de apnea obstructiva del sueño y enfermedad de Crohn, en tratamiento con mesalazina. Diagnosticado en junio de 2022 de leucemia mieloide aguda, recibió un régimen de inducción con citarabina e idarrubicina (7+3), presentando una neutropenia febril. Los cultivos obtenidos durante la neutropenia febril resultaron negativos. Durante este período, el paciente recibía profilaxis con micafungina, anfotericina B liposomal inhalado y aciclovir.

El día +31 tras la inducción, debido a un descenso de las cifras de neutrófilos tras la recuperación inicial de la aplasia postquimioterapia, se realizó una reevaluación precoz de la médula ósea. Se evidenció una progresión de la enfermedad hematológica con un 50% de blastos presentes. Ante esta situación, se planteó la implementación de un tratamiento de rescate utilizando FLAG-IDA y venetoclax. Durante el tratamiento de rescate, el paciente presentó nuevamente neutropenia febril asociada a diarrea y se diagnosticó bacteriemia por *E. coli*, que se trató con meropenem.

El 8 de agosto, el paciente presentó una hemorragia macular, atribuida a la plaquetopenia. Dado que la fiebre persistía en el contexto de una neutropenia profunda, se añadió vancomicina de manera empírica al tratamiento con meropenem. Simultáneamente, se solicitó un TC de tórax que mostró múltiples opacidades nodulares y consolidaciones pseudonodulares bilaterales. Estas estructuras estaban rodeadas por un halo en vidrio deslustrado y opacidades micronodulares centrilobulillares, sugiriendo la posibilidad de una infección fúngica invasiva, posiblemente una aspergilosis invasiva (**Figura 1**). Con estos hallazgos, se añadió al tratamiento antifúngico anfotericina B liposomal, a una dosis de 3 mg/Kg/día. Ante la sospecha de infección fúngica invasiva, se realizaron pruebas diagnósticas adicionales, incluyendo el β -D-glucano (BDG) y el galactomanano (GM) en sangre, así como una fibrobroncoscopia. Los resultados revelaron un GM de 0.52 (positivo). La muestra fue enviada para cultivo al laboratorio de Microbiología. Ante un diagnóstico de aspergilosis probable, se decidió suspender anfotericina B liposomal y optimizar el tratamiento antifúngico con isavuconazol.

El 20 de agosto, el paciente persistía febril y presentó hipoxemia asociada a una disminución de la agudeza visual bilateral y fotofobia. Se avisó a los especialistas de Oftalmología, que evaluaron al paciente con el diagnóstico de hemovítreo, en un contexto de plaquetopenia y anemia. Dos días después, se realizó un fondo de ojo, visualizándose una condensación vítrea central con implantes perlados compatible con candidiasis ocular. Ante estos hallazgos se añadió voriconazol intravítreo al tratamiento.

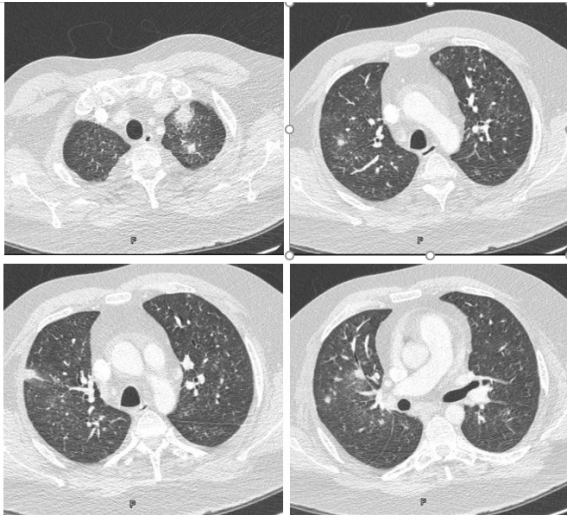


Figura 1. Tomografía computarizada tórax.

Finalmente, el 22 de agosto, el paciente recuperó las cifras de neutrófilos y en la nueva biopsia de médula ósea mostró una remisión completa. No obstante, al recibir el resultado del cultivo del lavado broncoalveolar de agosto, se evidenció el crecimiento de *Mucor racemosus*. Se reintrodujo anfotericina B liposomal, pero esta vez a una dosis de 5 mg/Kg/día, asociada al tratamiento con isavuconazol, meropenem y vancomicina. Como parte del estudio, se realizó un TC de senos y craneal, sin encontrar hallazgos significativos.

El 26 de agosto, el Servicio de Microbiología informó que los hemocultivos obtenidos el 21 de agosto demostraron el crecimiento de un hongo filamentoso, aún sin identificar. Análisis subsecuentes confirmaron que se trataba de *Scedosporium prolificans*. A pesar de que inicialmente se mantuvo el tratamiento con isavuconazol y anfotericina B liposomal a una dosis de 5 mg/Kg/día, los resultados del antifungograma revelaron resistencia completa a todos los azoles y a la anfotericina.

En vista de estos hallazgos, se decidió iniciar un tratamiento con olorofim en monoterapia. Como resultado, el paciente permaneció afebril y, el 6 de septiembre, se obtuvieron resultados negativos para *Mucor spp.*, *Rhizomucor microsporus*, *Rhizopus oryzae*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus* y *Aspergillus terreus* mediante PCR en el lavado broncoalveolar; sin embargo, se confirmó la presencia de *Scedosporium prolificans*.



Figura 2. Resonancia magnética. Lumbalgia.

2. INFECCIÓN EN PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

En septiembre, se realizó una vitrectomía bilateral, siendo los cultivos negativos. La tomografía computarizada pulmonar de control evidenció una reducción en el tamaño de los nódulos pulmonares. A pesar de esto, el paciente desarrolló lumbalgia progresiva, lo que motivó la realización de una resonancia magnética (Figura 2). El estudio radiológico evidenció signos de espondilitis con colección intradiscal en L2-L3 y cambios inflamatorios inespecíficos en el músculo psoas y en las partes blandas adyacentes. Mediante punción diagnóstica se confirmó el crecimiento en los cultivos de *Scedosporium prolificans*. Finalmente, se intervino al paciente colocando instrumentalización.

SCEDOSPORIUM PROLIFICANS

Scedosporium prolificans es un organismo particularmente desafiante debido a su elevada resistencia intrínseca a los tratamientos antifúngicos estándares, incluyendo los azoles y la anfotericina B. Es conocido por su agresividad y capacidad de generar enfermedad invasiva y diseminada en pacientes inmunocomprometidos, con tasas de mortalidad significativamente altas si no se maneja adecuadamente.¹

DISCUSIÓN

Las opciones terapéuticas para infecciones por *Scedosporium prolificans* son limitadas debido a su perfil de resistencia. Olorofim, un agente antifúngico perteneciente a la clase de las orotomidas, ha mostrado eficacia prometedora en estos tipos de infecciones. Interfiere con la biosíntesis del pirimidínico en los hongos, un mecanismo novedoso que no es compartido por las clases de antifúngicos más tradicionalmente utilizadas, lo que podría explicar su efectividad en estos escenarios.^{2,3}

CONCLUSIONES

- ⊗ La fiebre persistente supone un reto clínico en los pacientes neutropénicos, especialmente en aquellos sometidos a tratamientos intensivos, como es el caso de las leucemias mieloides agudas de alto riesgo.
- ⊗ Este caso ilustra la complejidad inherente al manejo de infecciones en pacientes neutropénicos con leucemia mieloide aguda, especialmente frente a patógenos fúngicos como *Scedosporium prolificans*.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cortez KJ, Roilides E, Quiroz-Telles F, et al. Infections caused by *Scedosporium* spp. Clin Microbiol Rev. 2008;21(1):157-197. doi: 10.1128/CMR.00039-07.
2. Wiederhold NP. Emerging Fungal Infections: New Patients, New Patterns, and New Pathogens. J Fungi. 2017;5(3):67. Available from: <https://doi.org/10.3390/jof5030067>
3. Hoenigl M, Salmanton-García J, Walsh T, Nucci M, Neoh C, Jenks J, Cornely O. Global guideline for the diagnosis and management of rare mould infections: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the International Society for Human and Animal Mycology and the American Society for Microbiology. Lancet Infect Dis. 2021;21(8):e246-e257. Available from: [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30784-2](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30784-2)

UN FLEMÓN DENTAL DE DIFÍCIL RESOLUCIÓN COMO COMPLICACIÓN POST TERAPIA CAR-T ANTI CD19

Santos C., Malaver R.J., Vázquez López L., López Corral L., Pérez López E.

Palabras clave: CAR-T, citopenias, mucormicosis.

PRESENTACIÓN

Pese a que presenta una adecuada tolerancia en la mayoría de las ocasiones, complicaciones como el síndrome de liberación de citocinas o las citopenias post CAR-T, incrementan el riesgo infeccioso y hemorrágico de dichos pacientes.

Presentamos el caso de una paciente neutropénica diagnosticada a raíz de un cuadro de fiebre, edema y dolor hemifacial de una mucormicosis rinocerebral.

CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer de 57 años, sin antecedentes médicos relevantes, diagnosticada, en julio de 2022, de linfoma-B de alto grado triple HIT estadio IIIx, con masa bulky retroperitoneal, IPI-3, sin infiltración del sistema nervioso central.

Recibe primera línea de inmunoquimioterapia con 6 ciclos de R-Da-EPOCH acompañados de triple terapia intratecal profiláctica. En el PET/TC tras tres ciclos, se objetiva respuesta parcial pero con progresión en la reevaluación de fin de tratamiento tras sexto ciclo. Inicia segunda línea dentro de ensayo clínico, correspondiéndole la rama control con R-ICE. En el PET/TC tras el segundo ciclo, se evidencia progresión, por lo que se decide realizar terapia CAR-T antiCD-19 con axicabtagén ciloleucl (Yescarta®).

Tras la realización de la linfocitoféresis, recibe como terapia puente dos ciclos de polatuzumab-GEMOX, con nueva progresión. En esta situación, ingresa en la Unidad CART e inicia tratamiento linfodepletivo con fludarabina y ciclofosfamida (16-18 de mayo 2023). La infusión se retrasa hasta el 29 de mayo por síndrome febril secundario a neumonía izquierda.

Como complicaciones relacionadas con la terapia CAR-T, desarrolla: SLC grado I persistente resuelto tras 2 dosis de tocilizumab y dexametasona (hasta 20 mg cada 6 horas durante 10 días); ICANS grado I, resuelto sin precisar medidas adicionales; y citopenias persistentes post-CART, a pesar de la utilización de factores estimulantes de la hematopoyesis (eritropoyetina, eltrombopag, G-CSF), manteniendo soporte transfusional.

En cuanto a profilaxis infecciosa, la paciente recibe aciclovir, trimetoprim-sulfametoxazol, hasta el día de la infusión y anidulafungina, desde el día -6 (pautada por corticoterapia prolongada previa dada la progresión hematológica).

En el día +15 tras la infusión, la paciente comienza con febrícula, mareo con sensación de inestabilidad y dolor en maxilar y oído izquierdo. A la exploración física, se observa edema doloroso en dicha hemicara, sin afectación orbicular ni lesiones cutáneas u orofaríngeas objetivables. Exploración neurológica completa anodina.

Ante la mala evolución del cuadro con difícil control analgésico, se solicita interconsulta al Servicio de ORL, emitiendo el diagnóstico de flemón dentario con otalgia refleja. Recomiendan manejo analgésico y antibioterapia pero, ante escasa respuesta y evolución tórpida, con aparición de parestesias faciales, se decide ampliar el estudio diagnóstico.

2. INFECCIÓN EN PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

En analítica realizada, destaca ferritina elevada (2900 ng/mL) con el resto de marcadores de infección/inflamación negativos: PCR <0,05 mg/dL y procalcitonina 0,1ng/dL. En cuanto al hemograma, se objetiva anemia grado 2 (Hb 8,9 g/dL), neutropenia grado 4 ($0,26 \times 10^3 \mu\text{L}$) y trombopenia grado 4 ($12 \times 10^3 \mu\text{L}$).

Se realiza batería de cultivos completa, PCR de Citomegalovirus y VEB, así como galactomananos seriados, resultando todos ellos negativos.

En cuanto a pruebas de imagen, se realiza TC craneal en el día +22 donde se observa ocupación de senos paranasales, maxilares y etmoidales izquierdos por material inflamatorio y dado este hallazgo, se solicita RMN cerebral y PET-TAC. En ambas pruebas, se confirman las alteraciones antes reseñadas, sin objetivar erosión ósea, colecciones organizadas ni masa de partes blandas, descartando el origen tumoral. Ante la elevada sospecha infecciosa dados los antecedentes de la paciente y el rápido deterioro, se escala antibioterapia a ceftazidima/avibactam+aztreonam+teicoplanina y se intercambia equinocandina por biterapia con posaconazol y anfotericina B liposomal a dosis de cobertura de *Mucorales*.

A pesar de lo anterior, comienza con diplopía binocular horizontal y rinorrea purulenta, por lo que se decide intervención quirúrgica endoscópica urgente, por parte de ORL, para drenaje y toma de muestras. Tras el procedimiento, la paciente presenta mejoría, pero no se identifica ningún agente etiológico, por lo que ante posible sinusitis polimicrobiana se mantiene tratamiento antimicrobiano empírico y corticoides a 1mg/Kg.

Sin embargo, a las 72 horas vuelve a referir mayor dolor y edema facial, solicitándose RMN craneal en la cual se observa estabilidad de la ocupación sinusal pero abscesificación del componente encefálico. Ante la alta sospecha de infección fúngica a este nivel, se inicia voriconazol, dada su mejor penetración en el sistema nervioso central. Además, se realiza punción lumbar sin hallar resultados microbiológicos ni bioquímicos relevantes.

En una nueva RMN realizada en el día +44 por ausencia de mejoría, presenta crecimiento del absceso temporal izquierdo, decidiéndose nueva cirugía endoscópica urgente donde se objetivan por primera vez escaras necróticas en mucosa nasal. Se envían muestras a Microbiología, quienes informan de tinción de calcoflúor sugerente de mucormicosis (Figura 1). Ante el diagnóstico de mucormicosis rinocerebral, se mantiene doble terapia antifúngica sistémica con voriconazol y anfotericina B liposomal a 10 mg/Kg, así como lavados nasales con anfotericina B. Finalmente, el 15/07/2023 (+16) se confirma aislamiento en cultivos del material quirúrgico de *Rhizopus oryzae* (familia *Mucorales*) (Figura 2).

Se desestima el abordaje del foco cerebral por Neurocirugía debido al estado clínico de la paciente. En consenso con ORL, se realiza un tercer desbridamiento quirúrgico para ampliar márgenes de resección, si bien no es posible realizar exéresis quirúrgica total de la lesión debido a la agresividad del procedimiento, el estado clínico de la paciente (ECOG-3) y la trombopenia grado 4. Por este motivo, se decide un manejo conservador con fibroscopias periódicas e intratecales con anfotericina B (5 en

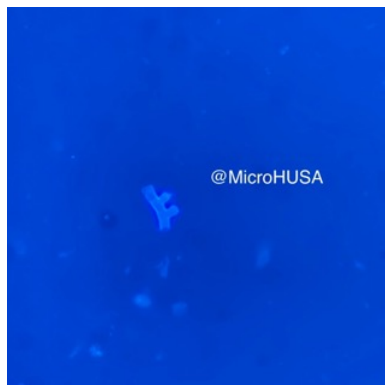


Figura 1. Examen directo del material quirúrgico: Blanco Calcoflúor al microscopio óptico.



Figura 2. Tinción Azul de Lactofenol en medio de cultivo agar de Sabouraud de muestra quirúrgica, a las 48 horas.

total, suspendidas por trombopenia refractaria a soporte transfusional). El 14/09/2023 se observa estabilización radiológica de las lesiones y es intervenida de nuevo por ORL, comprobando mejoría de las mismas.

Dada la buena evolución clínica y radiológica, se decide traslado a la Unidad de Hospitalización domiciliaria para continuar doble terapia antifúngica con anfotericina B liposomal a 10 mg/Kg e isavuconazol y control estrecho por ORL. Se realizan RMN de control cada 15 días hasta objetivar mejoría de las lesiones, posteriormente, mensuales y finalmente, cada 3 meses. La última RMN realizada +8 meses muestra resolución del absceso cerebral y práctica desaparición del componente inflamatorio en senos paranasales, persistiendo pequeñas lesiones residuales.

Sin embargo, a pesar de la buena evolución de la infección fúngica y de permanecer la enfermedad de base en repuesta completa, la paciente persiste con pancitopenia grado 4 que precisa de soporte transfusional y estimulantes de la hematopoyesis (G-CSF, EPO, eltrombopag, romiplostin) a los que es refractaria. Se realiza estudio medular que muestra una celularidad del 10%, con ausencia de serie plaquetar. Se inicia tratamiento con células mesenquimales (4 dosis) sin respuesta. Se valora para trasplante alogénico al disponer de un donante emparentado pero, finalmente, fallece el día 6/2/2024 por una hemorragia digestiva incontrolable a pesar de medidas endoscópicas.

TERAPIA CAR-T ANTI CD-19 Y MUCORMUCOSIS

Actualmente, la **terapia CAR-T anti CD-19** se incluye dentro del algoritmo terapéutico en pacientes con linfomas B refractarios o en recaída. Pese a ser una terapia generalmente bien tolerada, dentro de sus complicaciones precoces destacan el síndrome de liberación de citocinas (SLC) y la neurotoxicidad (ICANS), cuyo tratamiento, basado en terapias inmunosupresoras, supone un importante aumento del riesgo infeccioso, agravado a su vez por las citopenias propias de la terapia CAR-T1.

Las **mucormucosis**, con una incidencia en aumento en los últimos años, son infecciones fúngicas muy graves y angioinvasivas cuyo desarrollo se ve favorecido en situaciones de inmunosupresión y neutropenia prolongada. Se asocian a una elevada mortalidad en los pacientes hematológicos (entre el 40-80%)¹ y la clave de su curación reside en el diagnóstico y tratamiento antifúngico precoz, siendo imprescindible, en la mayoría de los casos, un desbridamiento quirúrgico amplio. Además, es fundamental un abordaje multidisciplinar desde el inicio del estudio hasta su tratamiento y seguimiento posterior.

DISCUSIÓN

En aquellos pacientes que desarrollan citopenias graves y persistentes post-terapia CAR-T, el riesgo hemorrágico e infeccioso adquiere gran relevancia y obliga a aumentar la sensibilización para detectar precozmente potenciales complicaciones derivadas de ello.¹

2. INFECCIÓN EN PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

Aunque muchos de los datos publicados sobre terapia fúngica combinada en mucormicosis son contradictorios, la combinación de anfotericina B liposomal e isavuconazol muestra sinergismo en modelos experimentales.²

A pesar de que la presentación rinocerebral tiene frecuentemente un pronóstico infausto en pacientes neutropénicos,³ nuestra paciente presentó una relevante mejoría clínica y radiológica progresiva, manteniendo en todo momento la doble terapia antifúngica (ocasionalmente, requirió ajustes de dosis por deterioro renal y alteraciones iónicas).

CONCLUSIONES

- ⊗ Aunque los casos de mucormicosis no son muy frecuentes tras la terapia CAR-T (1-3%), el aumento de las indicaciones para el uso de dichas terapias asociado a la mayor comorbilidad que presentan los pacientes subsidiarios de dicho tratamiento actualmente (edad avanzada, diabetes...), obliga a tener una alta sospecha clínica acerca de esta patología.
- ⊗ Es fundamental desarrollar biomarcadores que ayuden a un diagnóstico y tratamiento precoz para lograr la supervivencia de los pacientes, tal y como ocurrió en nuestro caso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cheek KPL, Farrow A, Stone N, Roddie C. Mucormycosis after CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy: results of a US Food and Drug Administration adverse events reporting system analysis and a review of the literature. *Lancet Infect Dis*. 2024 Feb1:S1473-3099(23)00563-7. doi:10.1016/S1473-3099(23)00563-7.
2. Gebremariam T, Gu Y, Kitt TM, Ibrahim AS. Combination treatment of liposomal amphotericin B and isavuconazole is synergistic in treating experimental mucormycosis. *J Antimicrob Chemother*. 2021 Sep15;76(10):2636-2639. doi:10.1093/jac/dkab233.
3. Rejeski K, Subklewe M, Sureda A, Yakoub-Agha I. Immune effector cell-associated hematotoxicity: EHA/EBMT consensus grading and best practice recommendations. *Blood*. 2023 Sep7;142(10):865-877. doi:10.1182/blood.2023020578.

MISTERIOSA INFECCIÓN EN PACIENTE DE 63 AÑOS CON LINFOMA CEREBRAL VINCULADO A LA ESENCIA OCULTA DE LA COCINA JAPONESA

Ramirez-Hidalgo M., Rivero-Arango M.E., Delgado-Español I., Bellés-Bellés A., Prats-Sánchez I.

Palabras clave: aspergilosis invasiva, hongos atípicos, neutropenia febril.

PRESENTACIÓN

Pacientes con neoplasias hematológicas, especialmente durante la fase de quimioterapia intensiva, presentan un riesgo elevado de infecciones fúngicas.

Presentamos el caso de una mujer con linfoma cerebral difuso de células grandes B, tratada con MATRix (metotrexato, citarabina, thiotepa, rituximab), que desarrolló una infección fúngica atípica.

CASO CLÍNICO

Mujer de 63 años con linfoma difuso de célula grande B cardíaco primario, tratado 3 años antes que, debido a recaída en el sistema nervioso central, estaba en tratamiento con MATRix. Experimentó un curso clínico complejo. Se realizó ingreso hospitalario el día +8 postMATRix, por fiebre y diarrea con toxicidad hematológica grado 4 (CAN 10). Zona de PICC: flogótica, por lo que se retiró y se realizó cobertura empírica con meropenem y daptomicina.

Tras aislamiento en hemocultivos se de *Escherichia coli* y *Streptococcus sanguis* pansensibles, se dirigió antibioterapia a ceftriaxona y gentamicina. Ante hallazgo de petequias y lesiones vesiculosas con fondo hemorrágico en extremidades inferiores (en contexto de trombocitopenia), se realizó ecocardiograma para descartar anidamiento, con un resultado negativo y ecodoppler en sitio de inserción de PICC, con hallazgo de trombosis no oclusiva de vena humeral y subclavia. Se solicitó, asimismo, valoración por Dermatología de lesiones cutáneas que orientaron como vasculitis leucocitoclástica.

A las 72h de iniciada la antibioterapia, estaba afebril pero, el 5º día, volvió a presentar fiebre junto con cefalea. Se realizó una tomografía computarizada (TC) craneal urgente, objetivando lesión ya conocida sin otros hallazgos a destacar. A las 24h, añadió una neuralgia en la hemicara y una lesión flogótica en el ala nasal izquierda, por lo que se añadió anfotericina B liposomal ante la sospecha de infección fúngica. Se solicitó TC de senos paranasales, informando de proceso infeccioso en el surco nasogeniano izquierdo con extensión a región etmoidal izquierda (**Figura 1**). A continuación, se realizó biopsia, por parte de ORL, e informaron desde anatomía patología de aspergilosis angioinvasiva, pendiente de cultivos. 7 días tras inicio del tratamiento antifúngico, inició proptosis y exoftalmos izquierdos, por lo que se volvió a realizar TC de senos paranasales, objetivando progresión de la infección a margen medial de la órbita y conducto lacrimonasal. Se añadió micafungina. Consensuado con Oftalmología y ORL, se decidió tratamiento conservador dada la localización de la infección.

Tras 15 días de tratamiento antifúngico, presentó episodio de desaturación con broncoespasmo y se inició piperacilina-tazobactam + linezolid, en espera de TC torácico que, finalmente, informó de nódulos pulmonares cavitados bilaterales (**Figura 2**).

Se realizó broncoscopia para estudio microbiológico, sospechando que la misma infección fúngica podría ser la responsable de dichas lesiones.

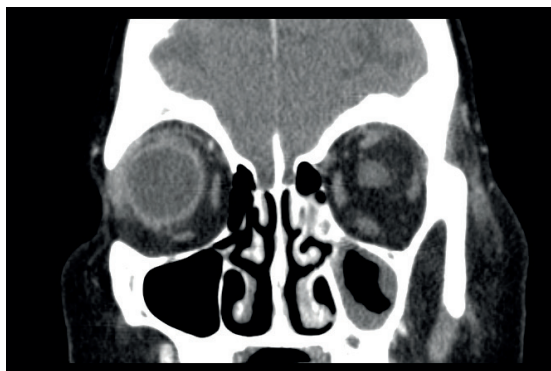


Figura 1. TC senos paranasales: Signos compatibles con proceso inflamatorio / infeccioso en surco nasogeniano con extensión a región etmoidal izquierda.



Figura 2. TC tórax: Nódulos pulmonares cavitados bilaterales.

Tanto en biopsia nasal como en lavado broncoalveolar, se identificó finalmente *Aspergillus oryzae* mediante cultivo y técnicas moleculares, sensible a derivados triazólicos. Se realizó tratamiento secuencial con voriconazol con buena evolución durante 7 meses, con un control óptimo de la infección fúngica. Eventualmente, falleció debido a la progresión de la enfermedad hematológica.

NEOPLASIA HEMATOLÓGICA Y *ASPERGILLUS ORYZAE*

La aspergilosis invasiva es una infección fúngica oportunista grave causada por hongos del género *Aspergillus*, siendo *A. fumigatus* la especie más comúnmente implicada. Esta infección afecta principalmente a pacientes inmunocomprometidos, especialmente aquellos con neutropenia severa, trasplante de células madre hematopoyéticas o trasplante de órganos sólidos y se asocia con una alta morbilidad y mortalidad.¹ El pronóstico de la aspergilosis invasiva en pacientes neutropénicos sigue siendo sombrío, incluso con un tratamiento adecuado. La mejora del pronóstico depende en gran medida de la pronta identificación y tratamiento de la infección que ha de sospecharse en este subtipo de pacientes cuando existe persistencia febril, a pesar de antibioterapia de amplio espectro sin etiología filiada.²

Es notable que *A. oryzae*, un hongo filamentosamente raramente documentado como patógeno, sea prevalente en algunos condimentos alimentarios japoneses.³ Su disponibilidad comercial en su forma pura plantea preguntas intrigantes sobre las posibles fuentes de exposición y las rutas de infección en esta población.

Se han descrito varios casos de aspergilosis broncopulmonar alérgica por dicho germen en Japón^{4,5} pero existen muy pocos casos clínicos en la literatura de infecciones, se ha descrito una meningitis en una paciente inmunocompetente,⁶ una peritonitis en un paciente en diálisis peritoneal,⁷ dos casos de afectación ocular^{8,9} y solo existe un caso descrito en pacientes hematológicos con afectación sinusal.¹⁰

DISCUSIÓN

En el caso que presentamos, el tratamiento con voriconazol controló la infección durante 7 meses (aunque no hay evidencia suficiente como para recomendar pautas de tratamiento idóneas). A pesar de ello, falleció por progresión del linfoma. Destaca la rareza de *A. oryzae* como patógeno y su asociación con condimentos japoneses. Este caso resalta la importancia de considerar patógenos fúngicos atípicos en pacientes inmunocomprometidos, subrayando la necesidad de investigación

continua y colaboración interdisciplinaria para mejorar el manejo de estas infecciones en pacientes con complicaciones clínicas múltiples.

CONCLUSIONES

- ⊗ Los pacientes con neoplasias hematológicas sometidos a quimioterapia intensiva enfrentan una susceptibilidad elevada a infecciones oportunistas, siendo los patógenos fúngicos una amenaza significativa y, a menudo, elusiva.
- ⊗ Entre estos, las infecciones fúngicas inesperadas pueden complicar el curso clínico, desafiando tanto el diagnóstico como las estrategias de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016. 15;63(4):e1–e60. doi: 10.1093/cid/ciw326.
2. Gudíol C, Aguilar-Guisado M, Azanza JR, et al. Executive summary of the consensus document of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI) and the Spanish Society of Haematology and Haemotherapy (SEHH) on the management of febrile neutropenia in patients with hematological malignancies. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2020. 38(4):174–181. doi: 10.1016/j.eimc.2019.01.013.
3. Barbesgaard P, Heldt-Hansen HP, Diderichsen B. On the safety of *Aspergillus oryzae*: a review. *Appl Microbiol Biotechnol*. 1992. 36:569–572.
4. Kurosawa M, Kobayashi S, Yanagihara Y, et al. A case of occupational allergic bronchopulmonary aspergillosis unique to Japan. *Br J Clin Pract*. 1990. 44:482–489.
5. Akiyama K, Takizawa H, Suzuki M, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis due to *Aspergillus oryzae*. *Chest*. 1987. 91:285–286.
6. Gordon MA, Holzman RS, Senter H, et al. *Aspergillus oryzae* meningitis. *JAMA*. 1972. 235:2122–2123.
7. Schwetz I, Horina J, Buzina W, et al. *Aspergillus oryzae* Peritonitis in CAPD: Case Report and Review of the Literature. *Am J Kidney Dis*. 2007. 49:701–704.
8. Stenson S, Brookner A, Rosenthal S. Bilateral endogenous necrotizing scleritis due to *Aspergillus oryzae*. *Ann Ophthalmol*. 1982. 14:67–72.
9. Mosca L, Guccione L, Toroa ME, et al. Non-Pathogenic *Aspergillus oryzae* Acute Exogenous Endophthalmitis after Penetrating Keratoplasty: The First Case Report in the Literature. *Case Rep Ophthalmol*. 2023. 14:654–659.
10. Byard RW, Bonin RA, Haq AU. Invasion of paranasal sinuses by *Aspergillus oryzae*. *Mycopathologia*. 1986. 96:41–43.

LESIÓN CUTÁNEA NO CONTROLADA: EL INICIO DE UNA INFECCIÓN DISEMINADA

García Jaén P., Avendaño Pita A., Vázquez López L.

Palabras clave: *Scedosporium*, micosis, angioinvasiva.

PRESENTACIÓN

Aportamos un caso clínico real de una paciente con mieloma múltiple en progresión que ha recibido múltiples líneas de tratamiento y que, en dicho contexto, desarrolla una complicación infecciosa grave y recurrente pese al manejo óptimo, sin lograr la resolución de la misma.

CASO CLÍNICO

Mujer de 59 años con diagnóstico, en diciembre de 2001, de **Mieloma Múltiple Bence-Jones kappa**, estadio III-A. Desde el diagnóstico, ha recibido **múltiples líneas de tratamiento** de forma ininterrumpida incluyendo quimioterapia intensiva, dos trasplantes autólogos de progenitores hematopoyéticos, interferón gamma, inhibidores de proteasoma, antiCD38. Como antecedentes de interés, destacan EPOC con bronquiectasias, en seguimiento por Neumología, adenocarcinoma colorrectal, tratado con hemicolectomía, en 2017 y nefrectomía izquierda, por lesión de naturaleza indeterminada.

A lo largo de la enfermedad, ha presentado múltiples infecciones habitualmente manejadas de manera ambulatoria con antibioterapia oral (ITUs, infecciones respiratorias leves...) con excepción de un ingreso, en octubre de 2020 (fiebre de origen respiratorio resuelto con antibioterapia empírica) y enero de 2022 (neumonía COVID-19 grave con necesidad de ONAF y bolos de corticoides, dexametasona y tocilizumab). En este periodo, en múltiples cultivos de esputo se aísla *Scedosporium apiospermum*, interpretado como probable colonizador.

En lo que respecta a la historia actual, acude a consultas en abril de 2022, por aparición de **colección indurada fluctuante** en región pretibial derecha menor de 1 cm de diámetro. Dado que permanece afebril y asintomática, se extrajo cultivo de exudado purulento e inició antibioterapia oral. En la revisión por consulta habitual, se objetiva notable crecimiento de la colección, hasta unos 2 cm, sin supuración espontánea ni signos superficiales de isquemia o compromiso tisular. Además la nueva lesión es de similares características, en calota craneal. Al revisar el cultivo de biopsia cutánea, se identifica nuevamente de *Scedosporium apiospermum*, por lo que se decide ingreso para tratamiento con voriconazol y estudio de extensión de infección fúngica.

En el estudio de PET/TC, se observan múltiples **nódulos subcutáneos** subcentimétricos (extremidades, intercostal, craneal) junto con otros de mayor tamaño como el de la región pretibial, ya conocido y en región pectoral (2.4cm x 2.6 cm) y epiglotis, muy sugestivas de IFI diseminada. Además de ello, otras lesiones óseas líticas con diferente SUVmax, sugestivas de progresión de neoplasia de base. Ante sospecha de componente angioinvasivo de la IFI, se realiza *bundle* con fondo de ojo y ecocardiograma, sin alteraciones.

Ante dichos hallazgos, se decide inicio de biterapia antifúngica con anidulafungina y voriconazol, pendientes de nuevo antifungigrama, dado que por insuficiencia renal crónica grado 3-4 (KDIGO) y diselectrolitemias, se desestimó el uso de anfotericina B.

A las 72 horas de ingreso, comienza con **síndrome febril, hipotensión y disnea progresiva** hasta precisar oxigenoterapia por Ventimask a 15 L/min. En el TAC de alta resolución torácico realizado de Urgencia,

presenta opacidades bilaterales extensas en vidrio deslustrado en lóbulos superiores junto con nódulos en ambos pulmones, algunos cavitados (Figura 1). Ante la sospecha de coexistencia de lesiones por IFI diseminada + *Pneumocystis jirovecii*, se decide inicio de trimetoprim-sulfametoxazol más corticoterapia. Con las medidas instauradas, la paciente experimenta mejoría progresiva pudiendo realizarse broncoscopia con lavado broncoalveolar en la que presenta PCR de *Pneumocystis jirovecii* positiva, con cultivo para hongos negativo. No se disponía de beta-D-glucano, siendo el único biomarcador disponible el galactomanano, que fue negativo en varias determinaciones.

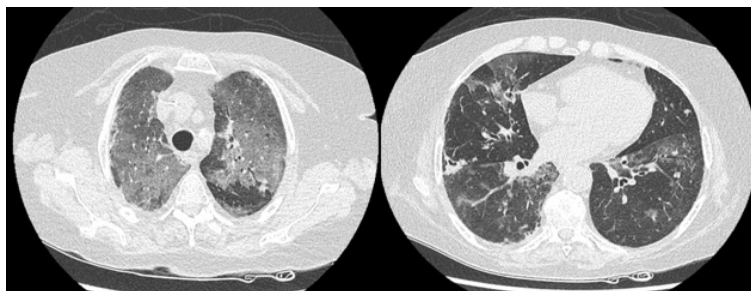


Figura 1. TC de alta resolución torácico con patrón en vidrio deslustrado.

Debido a la evolución favorable del cuadro respiratorio y la disminución progresiva del tamaño de las lesiones cutáneas, la paciente completa 14 días de biterapia antifúngica con anidulafungina+voriconazol, manteniendo, este último, al alta hasta completar 6 meses. Los niveles de voriconazol durante el ingreso se mantuvieron en rango terapéutico. Cabe destacar que, ante la afectación multifocal subcutánea, no se consideró óptimo el abordaje quirúrgico de las lesiones al no tratarse de focos únicos ni fácilmente abordables. Por otro lado, la paciente no había realizado profilaxis para *Pneumocystis* en los meses previos. Completó dos semanas con cotrimoxazol a dosis plenas y, posteriormente, sí mantuvo profilaxis secundaria.

Tras el inicio de manejo ambulatorio y ante la progresión clínica y biológica de la enfermedad se decide reinicio de tratamiento (PoCyDex), estando las lesiones cutáneas prácticamente resueltas.

A los 6 meses del cuadro (noviembre 2022), se realiza PET/TC de reevaluación de infección y de la enfermedad, observándose **resolución completa de las lesiones infecciosas** y muy buena respuesta de las neoplásicas. En este momento, se decide interrupción de voriconazol y continuar con tratamiento ininterrumpido para el mieloma múltiple.

Dos meses después de la suspensión de tratamiento antifúngico, en enero de 2023, precisa ingreso hospitalario por **síndrome febril e hipotensión**, con caída desde su propia altura en domicilio sin pérdida de conciencia, asociando intensa cefalea. A nivel analítico, destacan PCR de 31 mg/dL y **procalcitonina 250 ng/mL**, sin otras alteraciones reseñables. Se inicia antibioterapia empírica y se realizan TC craneal y, posteriormente, RMN, tras valoración por Neurología, objetivándose múltiples **microabscesos cerebrales**, **aneurisma micótico** y **hemorragia subaracnoidea asociada** (Figura 2).

Se decide inicio de biterapia antifúngica con **anfotericina B** y **voriconazol**. El 5º día de ingreso aparecen **lesiones cutáneas** similares a las del cuadro previo y progresiva disminución de agudeza visual por lo que, tras ser valorada por Oftalmología, se confirma la existencia de **hemovítreo bilateral**. Se completa estudio de IFI diseminada con PET/TC que confirma la presencia de lesiones de nueva aparición junto con afectación ósea sugestiva de recaída de su enfermedad. Además, se realizó ecocardiograma en el que presenta vegetación de gran tamaño en válvula mitral sugestiva de **endocarditis**. Clínicamente, presenta deterioro neurológico y hemodinámico progresivo, hasta desconexión del medio y escasa respuesta a estímulos.

En el contexto de mieloma múltiple en progresión, infección fúngica invasiva diseminada con afectación cerebral, ocular, micetomas cutáneos y de partes blandas y endocarditis fúngica, que no ha respondido a tratamiento, se decide limitación del esfuerzo terapéutico y traslado a Unidad de Cuidados Paliativos, produciéndose finalmente el fallecimiento de la paciente.

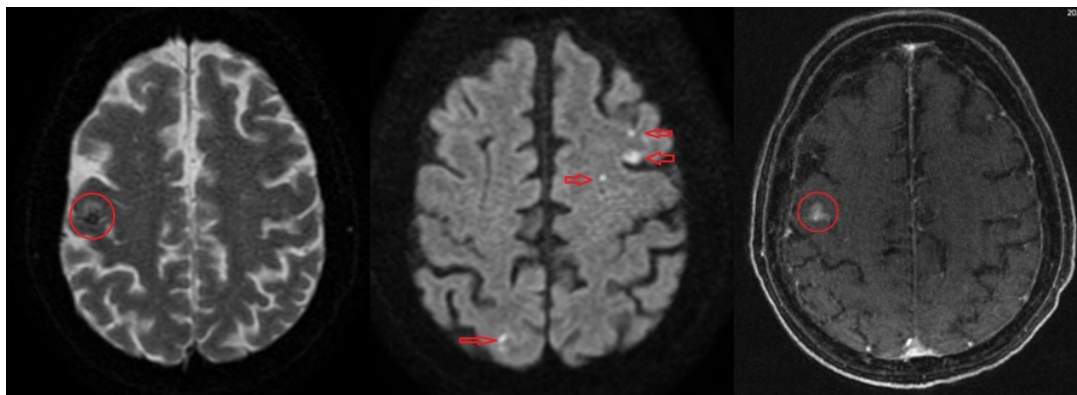


Figura 2. RMN cerebral que muestra microabscesos cerebrales

INFECCIÓN FÚNGICA INVASIVA

La enfermedad fúngica invasiva (IFI) es un cuadro grave y potencialmente mortal. Está causada por el género *Aspergillus*, aunque existen otras especies como los denominados **hongos emergentes** (*Mucor*, *Scedosporium*...) causantes de micosis profundas con mayor virulencia, resistencia antifúngica y frecuencia. Las IFI causadas por el género *Scedosporium* se asocian a mayores índices de mortalidad (54%-91%) por varios factores.¹ Pueden colonizar superficies o cavidades corporales y tienen tendencia a invadir el sistema nervioso central. Además de micetomas, se observa en pacientes inmunodeprimidos la afectación pulmonar, de tejidos blandos y, en algunos casos, ósea, ocular, articular.²

La vía de exposición más habitual a estos hongos filamentosos es la inhalación de conidias.²

DISCUSIÓN

Dentro del abordaje terapéutico, la cirugía con limpieza y desbridamiento, en los casos en los que es posible, se postula necesaria para un mejor control del foco infeccioso. Además de ello, la elección adecuada de la terapia antifúngica es esencial. Las equinocandinas en monoterapia, generalmente, no son activas, mientras que anfotericina B y voriconazol presentan actividad variable por lo que, generalmente, se apuesta por estrategias de combinación en espera de la llegada de nuevos antifúngicos como fosmanogepix u olorofim.³

CONCLUSIONES

- En el paciente hematológico, en los últimos tiempos no solo debemos tener precaución en el huésped sometido a trasplante alogénico sino todos aquellos pacientes que han recibido múltiples líneas de tratamiento con nuevas moléculas o anticuerpos monoclonales en los que, a parte de la neutropenia como factor de riesgo fundamental para el desarrollo de infección fúngica, debemos tener en cuenta déficits tanto de la inmunidad celular como humoral, en los que no es esperable una reconstitución de la misma al tratarse de tratamientos crónicos en muchas ocasiones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez-Tudela JL et al. Epidemiology and outcome of *Scedosporium prolificans* infection, a review of 162 cases. *Med Mycol.* 2009.
2. Pemán J, Salavert M. Enfermedad fúngica invasora por *Scedosporium*, *Fusarium* y *Mucor*. *Rev Iberoam Micol.* 2014.
3. Tortorano AM et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Fungal Infection Study Group; European Confederation of Medical Mycology. ESCMID and ECMM joint guidelines on diagnosis and management of hyalohyphomycosis: *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. and others. *Clin Microbiol Infect.* 2014.

c. Infección vírica

¿QUÉ HACE ALGUIEN COMO TÚ EN UN SITIO COMO ÉSTE?

Gutiérrez-Villanueva A., García-García A., Gómez Nicolás C., Bocanegra Perez-Vizcaino A., Fernández-Cruz A.

Palabras clave: encefalitis, mieloma, CMV.

PRESENTACIÓN

Las complicaciones infecciosas de los pacientes inmunodeprimidos pueden suponer un reto diagnóstico y terapéutico.

Presentamos el caso de una mujer con mieloma múltiple que ha recibido 14 líneas terapéuticas. Último tratamiento con teclistamab. Ingresar por un síndrome confusional subagudo asociado a cambios en el carácter, ataxia y dos episodios de afasia motora autolimitada.

Este caso representa la complejidad del abordaje de las infecciones en de pacientes hematológicos politratados.

CASO CLÍNICO

Mujer de 57 años diagnosticada de mieloma múltiple IgG-K ISS1, en abril 2008. Ha recibido 14 líneas terapéuticas, incluido TASPE, en 2008 y TPH alogénico de HLA idéntico, en 2009. El último tratamiento fue con teclistamab semanal en uso compasivo (última dosis el 2/marzo/2023) que produjo síndrome de liberación de citoquinas, por lo que recibió dexametasona 10-20 mg el día después de teclistamab, durante 2 días en cada ciclo. Además, profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol y aciclovir.

Complicaciones infecciosas más relevantes previas al ingreso actual:

- ✱ Colitis por Citomegalovirus (CMV) en mayo/2019. Reactivaciones posteriores de CMV tratadas con valganciclovir (última PCR positiva de CMV en plasma septiembre 2021)
- ✱ Miocarditis por parvovirus vs. CMV en 2019. MCP por BAV.
- ✱ Posible criptosporidiosis intestinal (AP sugestiva no comprobada microbiológicamente, pero con buena respuesta a tratamiento).

Enfermedad actual

Ingresar el 3 marzo 2023 por cuadro de unos 15 días de evolución de síndrome confusional con desorientación progresiva, tendencia a la somnolencia y ataxia. Imposible anamnesis directa, se realiza anamnesis a la familia.

Refieren despistes que se han ido haciendo más habituales, incluso con cierta dificultad para el reconocimiento de lugares conocidos y alteración ocasional para reconocer también a familiares. Dificultad para el reconocimiento de algún objeto, también ocasional, sin otra clara alteración del lenguaje. Familiares objetivan cambios a nivel de carácter, pero no mayor agresividad.

Dos meses antes, en enero/2023, presentó dos episodios de dificultad para la emisión del lenguaje con comprensión mantenida, que cedieron en escasos minutos.

En domicilio no habían detectado fiebre, pero sí se ha objetivado febrícula una vez ingresada. No presentaba otros síntomas en la anamnesis por aparatos.

Exploración física

37.6°C. TA 142/83 mmHg. Fc 81 lpm. Saturación 98% a aire ambiente. Buen estado general. Bien perfundida. Normocoloreada. No lesiones cutáneas. No adenopatías patológicas palpables. AC rítmica, sin soplos. AP murmullo vesicular conservado sin ruidos añadidos. Abdomen normal. Sin edema ni datos de trombosis venosa profunda en MMII.

Consciente, alerta. Orientada en persona y espacio, desorientada en tiempo (falla año, mes y día). Conversación fluida y coherente aunque con presencia de fabulaciones. Comprende, nombra 4/4, repite. Obedece órdenes sencillas y secuenciales axiales y apendiculares. Incapaz de restar de 7 en 7. Digit Span sin alteraciones. Memoria de fijación conservada, recuerdo diferido 3 min 0/3. Lenguaje normofluente, sin afasia ni disartria.

Campo visual normal, MOEs sin restricciones, nistagmo horizontal puro en mirada lateral extrema. Pares craneales normales. Fuerza conservada de manera global, no claudica en antigravitatorias. Balance muscular 5/5. No alteración sensitiva. No dismetría en dedo-nariz. REMs presentes ++/++++, simétricos salvo aquileos inevitables (aunque impresiona de por escasa colaboración). Reflejo cutáneo plantar flexor bilateral. No signos meníngeos.

Pruebas complementarias

Análítica del ingreso 3/3: discretas citopenias (4080 leucocitos 1000 NF; Hb 9.3 g/dL, 72.000 plaquetas). PCR 18 mg/L. Insuficiencia renal leve (creatinina 1.19 mg/dL, urea 40). Resto normal.

AngioTC cerebral 3/3: sin alteraciones significativas.

Resonancia magnética cerebral 3/3: lesiones encefálicas infra y supratentoriales con restricción la difusión y sólo realce asociado en alguna de ellas, considerar etiología infecciosa o lesiones isquémicas de origen embólico, entre otras. Lesiones en sustancia blanca supratentorial y regiones gangliocapsulares algunas de aspecto gliótico malácica que podrían estar en relación con lesiones por afectación vascular de pequeño vaso e infartos lacunares.

Electroencefalograma 3/3: leve enlentecimiento generalizado de la actividad cerebral. Disfunción focal en región temporal media y anterior izquierdas con ocasionales anomalías epileptiformes en la misma localización.

Punción lumbar 3/3: líquido agua de roca. Glucosa 42 mg/dl (sanguínea 85 mg/dL), proteínas 119.5 mg/dL, adenosina deaminasa 10 U/L (0.0 - 10.0), lactato 2.6 mmol/L. Recuento de leucocitos 34 cel/mm³, 1% PMN, 99% Linfomononucleares Gram negativo.

Ecocardiograma trasesofágico 3/3: sin datos de endocarditis

Hemocultivos 3/3: negativos

Suero: Galactomanano en suero: negativo. Sífilis: negativo. *Borrelia*: negativo. *Toxoplasma*. IgG positiva. Ag *Cryptococcus*: negativo.

Quantiferon: negativo

Orientación diagnóstica

Febrícula oscilante de probable origen NRL. Encefalopatía y ataxia de curso clínico subagudo y progresivo. Crisis epilépticas focales sin alteración de la conciencia (alteración lenguaje compatible con afasia motora).

Como **diagnóstico diferencial** se plantea:

- ⊗ Infeccioso (primera posibilidad): encefalitis (origen viral/fúngico/micobacterias/bacterias atípicas/ *Toxoplasma*)
- ⊗ Inflamatorio: secundario a un efecto tóxico o inmunomediado del teclistamab.
- ⊗ Vasculitis
- ⊗ Neoplasias (linfoma) o paraneoplásico

Recibimos más resultados

2. INFECCIÓN EN PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

LCR:

- ✳ Análisis morfológico y citometría de flujo sin células malignas.
- ✳ PCR VHS/VVZ/Enterovirus/HHS6 negativos. PCR *E. Coli K1*, Meningococo, Neumococo, *S.agalactiae*, Parechovirus, *H.influenzae*, *Listeria* y *Cryptococcus neoformans/gattii*: negativas.
- ✳ PCR CMV: positivo 810 copias. PCR 27/3: indetectable.
- ✳ PCR VEB: 320 copias. Herpes 7: positivo (relacionado con la inmunosupresión, sin relevancia).
- ✳ Galactomanano, Ag Criptococo, PCR hongos: negativos.
- ✳ Cultivo hongos y micobacterias: pendientes (posteriormente, resultaron negativos).
- ✳ PCR CMV plasma: 8020 UI/ml (log 3.9).

Por la clínica, imágenes de la RMN y resultados microbiológicos, se diagnostica a la paciente de probable encefalitis por CMV y se inicia tratamiento con ganciclovir al que, posteriormente, se asocia foscarnet además de administración de Ig antiCMV y linfocitos citotóxicos antiCMV (CTL).

Presenta buena evolución inicial, con mejoría clara de la clínica neurológica y las citopenias que presentaba la paciente, así como un descenso de la replicación viral tanto en SNC como en plasma llegando a negativizar la carga viral. Cuatro semanas después, por toxicidad hematológica, se sustituye ganciclovir por leflunomida hasta que puede reintroducirse, de nuevo, manteniendo foscarnet.

Durante el ingreso, **varias complicaciones**, las más relevantes:

- ✳ Candidemia por *C. albicans* en relación con catéter venoso central. Retirada del catéter + anidulafungina.
- ✳ Diarrea por *Clostridioides difficile*. Vancomicina oral + bezlotoxumab.
- ✳ Aspergilosis pulmonar refractaria, probada por anatomía patológica bronquial, con PCR positiva, por *Aspergillus fumigatus*. Evolución tórpida con isavuconazol + anfotericina B nebulizada. Se inició tratamiento con olorofim como uso compasivo.

Finalmente, debido al ingreso prolongado y sus múltiples complicaciones asociadas, principalmente la aspergilosis refractaria, la paciente presenta un deterioro clínico progresivo y la familia solicitó limitación del esfuerzo terapéutico.

ENCEFALITIS POR CITOMEGALOVIRUS

Las complicaciones infecciosas de los pacientes inmunodeprimidos pueden suponer un reto diagnóstico y terapéutico para los clínicos.

La encefalitis por CMV es una presentación rara de la enfermedad por CMV que tiene una alta mortalidad, la cual, probablemente esté relacionada con los mismos factores que contribuyen al desarrollo de la enfermedad: inmunidad deteriorada de las células T, alta tasa de replicación viral, penetración relativamente baja de medicamentos antivirales en el SNC y resistencia a los antivirales.¹

Es una patología muy poco común hoy en día. La mayoría de los casos están descritos en los años previos a la terapia antirretroviral de alta eficacia frente al VIH.

Actualmente, aparece más relacionada con pacientes inmunodeprimidos no VIH. En una revisión de los casos recogidos entre los años 2007-2017, el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico fue el factor de riesgo más frecuente 23/48: la mayoría de los cuales tenían enfermedad injerto contra receptor (EICR). El SIDA fue el factor de riesgo informado en 6/48 de los casos notificados. Sólo se notificaron dos casos de encefalitis por CMV en trasplante de órgano sólido (TOS), un trasplante de hígado y un trasplante de riñón. La mayoría de los casos restantes 17/48 estaban inmunodeprimidos por otras causas.²

El diagnóstico de la enfermedad por CMV en pacientes inmunocomprometidos se basa en la presentación clínica junto con las pruebas de laboratorio. Es fundamental interpretar las pruebas de laboratorio en el contexto clínico adecuado.

A nivel de sintomatología, la encefalitis por CMV no difiere de otras etiologías de encefalitis. Si bien los hallazgos de la resonancia magnética pueden sugerir un proceso infeccioso, los hallazgos radiográficos pueden no ser sensibles o específicos. Cuando hay anomalías en las imágenes del SNC, los hallazgos más comunes son la inflamación subependimaria y periventricular, aunque se han informado diversos sitios del SNC que pueden estar afectados.²

La mayoría de los casos notificados de enfermedad del SNC por CMV tienen índices anormales en el líquido cefalorraquídeo (LCR), sin embargo, la ausencia de leucocitos en el LCR no excluye un diagnóstico de encefalitis viral en huéspedes inmunocomprometidos.²

El *gold standard* para diagnosticar la enfermedad invasiva por CMV es la identificación de inclusiones de CMV o tinción inmunohistoquímica específica de CMV positiva en histopatología, aunque esto no siempre es posible realizarlo. En el caso de la encefalitis por CMV, la medición de la carga viral en el LCR es la técnica utilizada para establecer el diagnóstico de enfermedad. El cultivo de CMV tiene poca sensibilidad.³

DISCUSIÓN

Nuestra paciente tenía un mieloma múltiple de largo tiempo de evolución que había recibido múltiples líneas de tratamiento, incluyendo dos trasplantes, lo que suponía un deterioro significativo de su sistema inmunológico. Como último tratamiento, recibía **teclistamab**, un anticuerpo biespecífico aprobado para el mieloma refractario, que actúa sobre el CD3 expresado en las células T y el antígeno de maduración de las células B, expresado en las células de mieloma.⁴

La paciente había presentado ya varios episodios de enfermedad por CMV como muestra de un sistema inmune debilitado.

Nuestra paciente presentaba, principalmente, un cuadro confusional subagudo con ataxia y aislados eventos epileptógenos en forma de afasia del lenguaje.

En las imágenes de RMN, se observaban dos tipos de lesiones, unas a nivel encefálico, más inespecíficas y otras a nivel de sustancia blanca periventriculares más compatibles con la afectación por CMV.²

El LCR era patológico, acorde con una infección viral, con una pleocitosis de predominio linfocitario y proteinorraquia elevada.

En resumen, para diagnosticar la infección, en nuestro caso, junto con una clínica e imágenes de RMN compatibles con una afectación por CMV, obtuvimos una cuantificación de la carga viral de CMV en LCR elevada, por lo que establecimos el diagnóstico de encefalitis por CMV. Otras etiologías tanto infecciosas, como inmunomediadas o tumorales, fueron descartadas por los resultados de las pruebas complementarias y la respuesta inicial de la paciente al tratamiento.

Si el diagnóstico de encefalitis por CMV es un reto, el tratamiento del mismo es realmente un desafío, primero, el tratamiento óptimo no está bien establecido, la baja penetración de los antivirales al LCR junto con su toxicidad y la capacidad del virus de desarrollar resistencias, dificultan el manejo de esta entidad. Uno de los pilares del tratamiento es el foscarnet, cuya distribución en LCR oscila entre el 13 y el 68% en el mejor de los casos.⁵ Ganciclovir tiene menos datos sobre los niveles de LCR. Un modelo de primates encontró que la concentración en LCR era en torno al 15,5% +/-7,1%.⁶ Los datos sobre la penetración del cidofovir en el SNC son limitados.⁶

Es de destacar que existe evidencia *in vitro* de sinergia entre ganciclovir y foscarnet en la inhibición de la replicación del CMV, lo que puede traducirse en una inhibición viral exitosa con concentraciones más bajas del fármaco en el LCR.⁷

En la encefalitis por CMV, se ha informado de la compartimentación viral, con el desarrollo de distintas mutaciones de resistencia en la periferia y en el SNC. La posibilidad de una mutación de resistencia no identificada en el LCR representa un motivo adicional para la apoyar la terapia antiviral dual.²

Maribavir no cruza la barrera hematoencefálica (BHE), por lo que no puede considerarse dentro del arsenal terapéutico.⁸

2. INFECCIÓN EN PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

La leflunomida se ha comprobado que cruza la BHE y puede ser un componente más del tratamiento de la encefalitis por CMV. Además, al inhibir el ensamblaje del virión del CMV, puede superar la resistencia a los medicamentos a través de un modo de acción completamente diferente al de ganciclovir y el foscarnet.⁹

Los linfocitos T activados antiCMV de donantes (CMV-CTL) han demostrado que pueden atravesar la BHE y por su diferente mecanismo de acción pueden superar la resistencia a los medicamentos del CMV. Atacan las células infectadas por CMV para detener la amplificación del CMV mediante citolisis directa y muerte celular indirecta, mediante la liberación de perforina/granzima y además producen una expansión transitoria de células T específicas de CMV y células T CD8.

Su principal inconveniente, además de la dificultad y el tiempo que lleva obtenerlos, es el riesgo de enfermedad injerto contra receptor (EICR).⁹⁻¹¹

Se han publicado datos favorables sobre la terapia complementaria con inmunoglobulina antiCitomegalovirus (Igs antiCMV), aunque hay mucho debate al respecto. Las altas tasas de mortalidad asociadas a la enfermedad por CMV y los escasos efectos secundarios de las Igs, han llevado a su uso como terapia adyuvante, al menos en la neumonía por CMV. No está tan claro su papel en otros tipos de enfermedades por CMV y en el caso de la encefalitis además, no está clara la penetración de las Igs en LCR.¹² A parte de la administración de Igs intravenosas, se ha estudiado también su administración intratecal. Se sugiere que la inmunoglobulina antiCMV, administrada por vía intratecal, puede neutralizar el CMV libre e inhibir la propagación del virus de célula a célula y producir respuestas más duraderas.^{13,14}

Letermovir es un fármaco aprobado recientemente como profilaxis en pacientes con TPH, sin embargo, su papel en el tratamiento de la enfermedad por CMV no está del todo establecido¹⁵ y, por otra parte, no existen datos sobre su distribución en el SNC.

Con nuestra paciente, utilizamos todo lo disponible en nuestra mano para revertir su situación clínica. Iniciamos foscarnet y ganciclovir en combinación, asociando además varios dosis de CTL de donante e Igs antiCMV intravenosas. En nuestro centro, no están disponibles las Igs intratecales por lo que no pudimos utilizarlas. Además, durante unos días que hubo que suspender ganciclovir por citopenias mantenidas, asociamos leflunomida hasta que pudimos reintroducir ganciclovir.

Desgraciadamente, a pesar de que la paciente presentó una mejoría neurológica significativa y con descenso de la replicación viral en LCR, desarrolló otras complicaciones, principalmente una aspergilosis pulmonar refractaria que condicionó un empeoramiento clínico y, finalmente, el fallecimiento de la paciente.

CONCLUSIONES

- ⊗ Este caso representa la complejidad en cuanto a las complicaciones infecciosas de pacientes hematológicos politratados con una inmunodepresión grave debido a las múltiples terapias hematológicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pang I, Singhabahu S, Novitzky-Basso I, Mazzulli T, Husain S, Mattsson J. Intrathecal cytomegalovirus immunoglobulin for CMV encephalitis post allogeneic stem cell transplantation. *IDCases*. 2022 Aug 19;29:e01608. doi: 10.1016/j.idcr.2022.e01608. PMID: 36061637; PMCID: PMC9428836.
2. Baghban A, Malinis M. Ganciclovir and foscarnet dual-therapy for cytomegalovirus encephalitis: A case report and review of the literature. *J Neurol Sci*. 2018 May 15;388:28-36. doi: 10.1016/j.jns.2018.02.029. Epub 2018 Feb 20. PMID: 29627026.
3. Overview of diagnostic tests for cytomegalovirus infection. UpToDate. Angela M Caliendo. Última revisión 09/02/2024
4. Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, Nooka AK, Martin T, Rosinol L, Chari A, Karlin L, Benbou-bker L, Mateos MV, Bahlis N, Popat R, Besemer B, Martínez-López J, Sidana S, Delforge M, Pei L, Trancucci D, Verona R, Girgis S, Lin SXW, Olyslager Y, Jaffe M, Uhlar C, Stephenson T, Van Rampelbergh R, Banerjee A, Goldberg JD, Kobos R, Krishnan A, Usmani SZ. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2022 Aug 11;387(6):495-505. doi: 10.1056/NEJ-Moa2203478. Epub 2022 Jun 5. PMID: 35661166; PMCID: PMC10587778.
5. J. Sjovall, S. Bergdahl, G. Movin, S. Ogenstad, M. Saarimäki, Pharmacokinetics of foscarnet and distribution to cerebrospinal fluid after intravenous infusion in patients with human immunodeficiency virus infection, *Antimicrob. Agents Chemother.* 33 (7) (1989) 1023–1031
6. B.M. Serabe, D.J. Murry, R. Dauser, J. Nuchtern, J. Durfee, L. McGuffey, et al., Plasma and CSF pharmacokinetics of ganciclovir in nonhuman primates, *Cancer Chemother. Pharmacol.* 43 (5) (1999) 415–418
7. J.F. Manischewitz, G.V. Quinnan Jr., H.C. Lane, A.E. Witte, Synergistic effect of ganciclovir and foscarnet on cytomegalovirus replication in vitro, *Antimicrob. Agents Chemother.* 34 (2) (1990) 373–375.
8. Halpern-Cohen V, Blumberg EA. New Perspectives on Antimicrobial Agents: Maribavir. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022 Sep 20;66(9):e0240521. doi: 10.1128/aac.02405-21. Epub 2022 Aug 2. PMID: 35916518; PMCID: PMC9487637
9. Su N, Liu Z, Sun P, Gu F, Yan X, Cai D. Donor-derived cytomegalovirus-cytotoxic T lymphocytes and leflunomide successfully control refractory cytomegalovirus infections and disease of multiple sites after allogeneic-hematopoietic stem cell transplantation: A case report. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Sep 6;9:948210. doi: 10.3389/fmed.2022.948210. PMID: 36148446; PMCID: PMC9485495
10. Peng Ke, Xiebing Bao, Jihao Zhou, Xiaoli Li, Juan Zhuang, Xuefeng He, Depei Wu, Xinyou Zhang & Xiao Ma (2020) Donor CMV-specific cytotoxic T lymphocytes successfully treated drug-resistant cytomegalovirus encephalitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, *Hematology*, 25:1, 43-47, DOI: 10.1080/16078454.2019.1710945
11. Fabrizio VA, Rodriguez-Sanchez MI, Mauguen A, Dahi PB, Doubrovina E, O'Reilly RJ, Prockop SE. Adoptive therapy with CMV-specific cytotoxic T lymphocytes depends on baseline CD4+ immunity to mediate durable responses. *Blood Adv.* 2021 Jan 26;5(2):496-503. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002735. PMID: 33496746; PMCID: PMC7839363
12. Ariza-Heredia EJ, Neshier L, Chemaly RF. Cytomegalovirus diseases after hematopoietic stem cell transplantation: a mini-review. *Cancer Lett.* 2014 Jan 1;342(1):1-8. doi: 10.1016/j.canlet.2013.09.004. Epub 2013 Sep 13. PMID: 24041869
13. Fujiwara S, Muroi K, Tatara R, Ohmine K, Matsuyama T, Mori M, et al. Intrathecal administration of high-titer cytomegalovirus immunoglobulin for cytomegalovirus meningitis. *Case Rep Hematol* 2014;2014:1–3. <https://doi.org/10.1155/2014/272458>
14. Pang I, Singhabahu S, Novitzky-Basso I, Mazzulli T, Husain S, Mattsson J. Intrathecal cytomegalovirus immunoglobulin for CMV encephalitis post allogeneic stem cell transplantation. *IDCases*. 2022 Aug 19;29:e01608. doi: 10.1016/j.idcr.2022.e01608. PMID: 36061637; PMCID: PMC9428836
15. Saullo JL, Miller RA. Cytomegalovirus Therapy: Role of Letermovir in Prophylaxis and Treatment in Transplant Recipients. *Annu Rev Med.* 2023 Jan 27;74:89-105. doi: 10.1146/annurev-med-042921-124739. Epub 2022 Nov 4. PMID: 36332639.

LA CLAVE ESTÁ EN LA PIEL: PACIENTE ONCOLÓGICO CON UNA MANIFESTACIÓN CUTÁNEA ATÍPICA

Pieras López M., Levy Blitchtein S., Esperalba Esquerro J., Lloret Sales A., Mendoza Palomar N.

Palabras clave: infección cutánea, inmunosupresión, paciente oncológico.

PRESENTACIÓN

Se presenta el caso *sui generis* de una paciente oncológica, de 3 años, con unas lesiones cutáneas progresivas que representaron un desafío diagnóstico y permitieron revelar una entidad sistémica en un contexto muy poco esperado.

En el desarrollo del caso describiremos, de forma más detallada, los diferentes planteamientos diagnósticos y terapéuticos y cómo se reconducen las diversas pruebas complementarias para poder llegar a la causa definitiva e inusual que condujo a nuestra paciente a presentar este cuadro clínico, así como a alcanzar su correcta resolución mediante un tratamiento dirigido y un manejo multidisciplinar.

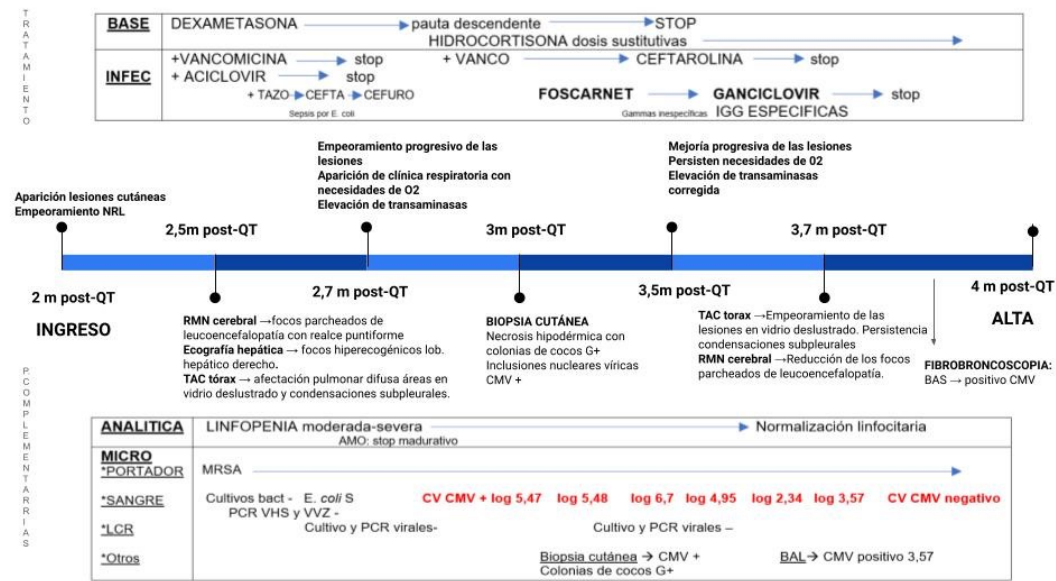


Tabla 1. Línea cronológica.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una paciente que, como principal antecedente, padeció un ependimoma de fosa posterior, diagnosticado un año antes de su ingreso actual, por lo cual es portadora de una válvula de derivación ventrículo-peritoneal. Se sometió a resección subtotal del tumor y, posteriormente, realizó 3 ciclos de quimioterapia VEC (vincristina, etopósido, ciclofosfamida) seguido de radioterapia con protones (dosis de 54 Gy) y, finalmente, quimioterapia de mantenimiento con 4 ciclos de VEC y 3 ciclos de cisplatino y vincristina, siendo el último ciclo, dos meses antes del inicio de la sintomatología.

A nivel microbiológico, había tenido múltiples antecedentes de colonización e infecciones por *S. aureus* resistente a meticilina (SARM), siendo el último cultivo de vigilancia, positivo, tres días antes del ingreso.

Las principales complicaciones durante el tratamiento fueron: una aplasia medular prolongada de predominio linfocítico atribuida a toxicidad farmacológica (agranulocitosis por metamizol/cotrimoxazol) y varios episodios de neutropenia febril sin aislamientos microbiológicos. Precisó tratamiento prolongado con dexametasona a dosis altas (9 mg/m²/día) y bevacizumab como uso compasivo, por afectación neurológica en contexto de radionecrosis post-radioterapia. Dicho tratamiento corticoideo seguía presente al inicio de la clínica actual. Asimismo, presentó varios episodios de disfunción valvular, previos a este ingreso.

En el examen físico al ingreso, se identificó una zona cutánea eritematosa en región torácica izquierda alrededor del catéter Port-a-Cath (**Figura 1**), apareciendo en las siguientes horas, lesiones vesiculares-pustulosas.

A nivel analítico, llamaba la atención una aplasia medular poco esperable por tratamientos previamente recibidos, a expensas, especialmente, de una linfopenia severa (< 500 cél/μL) acompañada de anemia (Hb 11.1 mg/dL) a lo que, a los pocos días, se sumó una neutropenia (500 cél/μL) y plaquetopenia pronunciada (67.000 cél/μL), con incremento de reactantes de fase aguda (PCR 44,40 mg/dL).

Por el aspecto de las lesiones con vesículas grandes y flácidas sobre base eritematosa (**Figura 2**) y su colonización por SARM, se consideró como diagnóstico más probable el de **infección cutánea ampollosa por SARM**, aunque dada la clínica sistémica y la presencia de vesículas se consideró también la **infección por virus herpes simplex (VHS) o varicela zóster (VVZ)**. Se inició tratamiento para ambas entidades con vancomicina y aciclovir, tras extraer las muestras correspondientes (exudado de las

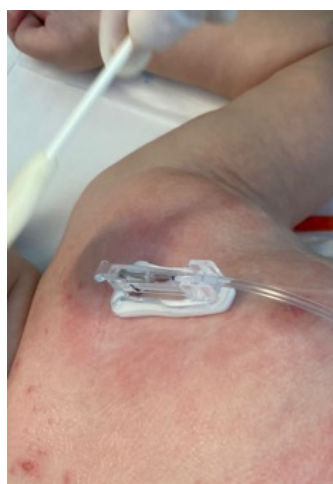


Figura 1. Placas eritematosas en región torácica izquierda.



Figura 2. Evolución hacia vesículas grandes, Nikolsky (+) sobre base eritematosa.

2. INFECCIÓN EN PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

lesiones para cultivo bacteriano y detección por técnicas moleculares (qPCR) de VHS-1, VHS-2 y VVZ tanto en sangre como en exudado vesicular).

Las lesiones, al día siguiente, evolucionaron y se evidenciaron lesiones satélite en región inferior de ambos párpados, cuello y muñeca derecha. Debido a la progresión pese al tratamiento, se consideró la posibilidad de afectación profunda (descartada por ecografía); valorando, entonces, su profunda inmunosupresión (aplasia y tratamiento corticoides prolongado) como causa de no mejoría y que su aplasia medular era superior a la esperada por su régimen de quimioterapia.

Se consideraron varias opciones diagnósticas, entre ellas, la posibilidad de una linfohistiocitosis hemofagocítica con presentación atípica (por el uso de corticoides). Se realizó estudio del aspirado de médula ósea (a los 7 días de ingreso), donde no se observaron células atípicas y se identificó una parada en la maduración celular de probable origen tóxico o farmacológico. Ese mismo día, se inició G-CSF diario.

Para valorar la afectación neurológica, se realizó una resonancia magnética que reveló focos parcheados de leucoencefalopatía con distribución radial periventricular, descrito en casos de meningoencefalitis autoinmunes relacionadas con tumores, vasculitis y patología infecciosa. El estudio de LCR fue repetidamente normal (citoquímica sin alteraciones y cultivos bacteriológicos y qPCR viral de CMV, enterovirus, paracovirus, VHS 1 y 2, VVZ y Virus herpes 6, negativas). Como único hallazgo a nivel del LCR, se detectaron IgG bandas oligoclonales de tipo 4, también presentes en suero, relacionadas con una alteración en la barrera hematoencefálica, pudiendo darse en el contexto de enfermedades sistémicas.

En el estudio de aplasia medular, se determinó qPCR CMV en sangre, con resultado confirmado de 5.47 log₁₀ UI/mL, aunque, dada su negatividad en LCR, un aspecto de médula ósea no sugestiva de daño viral y una patología de base en la que es muy infrecuente la enfermedad por CMV, se decidió mantener conducta expectante.

A los diez días de ingreso, en contexto de dificultad respiratoria (requiriendo soporte con cánulas de alto flujo) junto con hipotensión, se detectó una sepsis por *E. coli* y se inició antibioticoterapia dirigida. Sin embargo, tras la resolución de la bacteriemia, ante persistencia de necesidad de oxígeno, se decidió realizar una TC torácica donde se visualizó un patrón bilateral de vidrio deslustrado, parcheados con condensaciones subpleurales, sugestivas de proceso inflamatorio-infeccioso posiblemente de origen viral.

Durante el transcurso de la enfermedad destacó, a nivel analítico, una hipertransaminasemia con patrón mixto de citolisis y colestasis, motivo por el cual se realizó una ecografía abdominal donde se describen focos hiperecogénicos a nivel del lóbulo hepático derecho muy poco específicos, aunque con orientación diagnóstica de infección fúngica por su focalidad. Se realizaron PCR de *Candida* y determinación de galactomanano sérico, ambos negativos, con normalización de las imágenes en ecografías de control.

Pese al tratamiento con vancomicina con control de concentraciones plasmáticas correctas, la paciente presentó empeoramiento de las lesiones cutáneas, con progresión a úlcera necrótica con bordes inflamatorios, socavados y eritematosos, junto a pápulas eritematosas con centro necrótico (Figura 3), por lo que se decidió realizar biopsia cutánea para optimizar el diagnóstico, sospechando pioderma gangrenoso, por la apariencia ulcerativa de las lesiones en este momento.

En el informe inicial, se objetivaron infiltrados neutrofílicos y abundantes cocos grampositivos; y se reportó necrosis de grasa subcutánea, dirigiendo el diagnóstico a agentes infecciosos. Se mantuvo la vancomicina, realizando curas periódicas, sin desbridamiento quirúrgico.

Una semana después, en el informe definitivo de Anatomía Patológica (Figura 4), se describieron zonas de necrosis hipodérmicas con abundantes estructuras de cocos gram positivos y presencia de inclusiones nucleares víricas positivas compatibles con infección por CMV, siendo la qPCR de CMV también positiva.



Figura 3. Evolución hacia úlceras necróticas con bordes inflamatorios, socavados y eritematosos, pápulas eritematosas con centro necrótico.

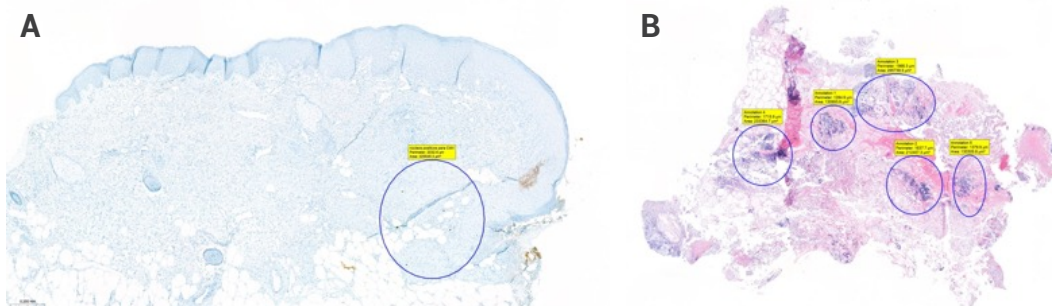


Figura 4. Imágenes de anatomía patológica de biopsia cutánea. A. Biopsia cutánea con núcleos positivos para CMV (inmunohistoquímica) B. Biopsia cutánea (Hematoxilina-Eosina): Zonas de presencia de cocos gram positivos.

Ante dichos resultados, se orientó como **enfermedad cutánea por CMV con coinfección vs. colonización por MRSA**, por lo que se inició tratamiento con foscarnet (evitando ganciclovir por su aplasia grave) y se optimizó el tratamiento antibiótico con ceftarolina, por su actividad bactericida y mejor penetración en piel y partes blandas. Se repitió la qPCR de CMV en sangre, siendo positiva con una carga viral de 6,7 log₁₀ UI/mL.

A las dos semanas del inicio del tratamiento para CMV y ante fluctuación respiratoria con necesidades de aumento de soporte, se decidió repetir TC de tórax donde se informa como empeoramiento de las lesiones en vidrio deslustrado y de las condensaciones subpleurales visualizadas en imágenes previas, además de la nueva aparición de un nódulo basal de implantación pleural sugestivo de aspergilosis pulmonar invasiva. Se decidió optimizar el tratamiento para la neumonitis por CMV con cambio de foscarnet a ganciclovir, acompañado de una dosis de IgG específicas anti-CMV; e iniciar voriconazol iv con monitorización de concentraciones plasmáticas.

Se realizó un primer abordaje diagnóstico con fibrobroncoscopia, durante el que no fue posible realizar biopsia, obteniendo una qCMV positiva en BAL (log 3,5) y galactomanano y PCR a *Aspergillus* spp., negativos. A pesar de su cuantificación baja, se consideró esta qPCR CMV significativa, dadas las imágenes compatibles, la afectación por CMV confirmada en piel, la alta viremia y los días de tratamiento antiviral, por lo que se cataloga de CMV diseminado. Se completó el estudio con fondo de ojo y ecocardiograma: sin alteraciones. Se realizaron controles seriados de cargas virales de CMV a nivel sanguíneo que fueron en descenso progresivo hasta lograr la negativización, un mes tras el inicio del tratamiento. Presentó mejoría progresiva de la clínica cutánea y respiratoria (**Figura 5**), con resolución completa de lesiones y retirada de oxígeno, respectivamente.

2. INFECCIÓN EN PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

Respecto al nódulo pulmonar (**Figura 6**), se decidió realizar biopsia excisional con intención diagnóstica y terapéutica. Se realizó resección atípica de todo el nódulo, sin complicaciones postoperatorias, que confirmó infección por *Aspergillus fumigatus*.

La evolución medular fue satisfactoria, con recuperación completa de la linfopenia (primeros linfocitos en rango de normalidad al mes y medio del ingreso).

Respecto a la clínica neurológica y debido a la ausencia de confirmación microbiológica en LCR y a la disfunción valvular concomitante, nunca se llegó a confirmar encefalitis por CMV, sin embargo, se realizó una RMN previa al alta, a las 24 horas de la retirada del ganciclovir tras completar 12 días de tratamiento con este fármaco y con qPCR para CMV en sangre negativa, donde se confirmó normalización de las imágenes de leucoencefalopatía presentados en pruebas previas.

Actualmente, la paciente está curada y sin tratamiento a nivel oncológico ni infeccioso.



Figura 5. Evolución progresiva hacia costra y curación.

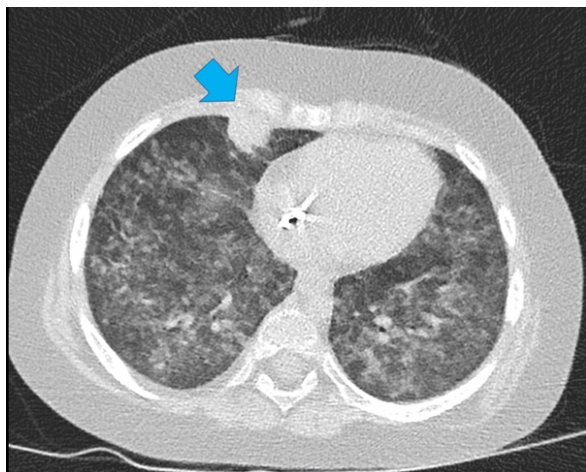


Figura 6. Tomografía computarizada: Patrón intersticial-micronodular de neumonía viral (posible CMV) evidenciándose además nódulo basal de implantación pleural, sugestivo de aspergilosis pulmonar invasiva.

INFECCIONES EN LA PIEL Y PARTES BLANDAS

Las infecciones de piel y partes blandas (IPPB) son una de las causas más frecuentes de consulta en los pacientes inmunodeprimidos (oncológicos, hematológicos, trasplantados, enfermedades autoinmunes) con una prevalencia cercana al 20%.¹

Se originan por inoculación directa o diseminación de una infección sistémica. La pérdida de la integridad de la piel, en esta población, se debe a varios factores: procedimientos quirúrgicos, cuerpos extraños así como al efecto del tratamiento inmunosupresor crónico que enlentece la cicatrización de heridas y favorece la disbiosis de la microbiota cutánea. Cabe recalcar que, en este contexto, la presentación clínica de las IPPB suele ser atípica, así como que conlleva una importante morbimortalidad.¹⁻³

Un rápido diagnóstico y, para ello, una sospecha clínica precoz que oriente hacia un tratamiento eficaz, es indispensable para poder brindar un tratamiento oportuno y dirigido.

Los pacientes inmunosuprimidos pueden presentar infecciones cutáneas inusualmente severas o prolongadas por microorganismos comunes u otros oportunistas. Las inmunodeficiencias primarias son poco frecuentes, teniendo una mayor prevalencia las secundarias: en pacientes trasplantados, bajo tratamiento oncológico o por VIH. Los virus cutáneos de la familia de herpesvirus y papilomavirus humano tienen un rol a destacar por la alta inmunosupresión, pudiendo generar luego sobreinfecciones bacterianas. En el caso de pacientes neutropénicos, se encuentran en especial riesgo de infección bacteriana por *S. aureus*, *Streptococcus* spp. y *P. aeruginosa*. Asimismo los hongos, incluyendo *Candida* y *Aspergillus*, pueden causar importante morbimortalidad en estos pacientes.³

Es importante destacar que la infección cutánea muchas veces no empieza con las manifestaciones de un paciente inmunocompetente y depende de una alta sospecha clínica con pruebas diagnósticas certeras para llegar al diagnóstico. El diagnóstico es muy retardador y requiere un inicio de terapia oportuno.³

DISCUSIÓN

En nuestro caso, una paciente oncológica, en contexto de aplasia medular, presenta múltiples lesiones evolutivas a nivel cutáneo (placas, vesículas, pápulas, pústulas, úlceras) y se agrega compromiso pulmonar y, posiblemente, a nivel del sistema nervioso central y hepático. Se detectó una infección cutánea por *S. aureus* y, a su vez, por CMV, relacionado con linfopenia grave y completamente inusual fuera de la población pediátrica de trasplantes de órgano sólido o de progenitores hematopoyéticos.³⁻⁵

En un paciente inmunosuprimido con lesiones cutáneas, el diagnóstico diferencial es amplio. La etiología incluye entidades inflamatorias o autoinmunes (pénfigo, penfigoide ampolloso), inmunológicas (histiocitosis de Langerhans, enfermedad de Castleman) e infecciones (bacterias, hongos, virus, parásitos), incluso considerando la posibilidad de síndromes paraneoplásicos.^{3,6}

Otros aspectos a destacar son: una presentación atípica de inmunosupresión en forma de aplasia duradera y profunda, poco esperable para el régimen de tratamiento recibido en contexto de tumor de sistema nervioso central, y más frecuentemente relacionado con terapia mieloablativa, como es el caso de pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos.

La paciente se estudió por el equipo de Inmunología pediátrica, sin identificar ninguna inmunodeficiencia primaria (pruebas funcionales y panel genético sin alteraciones), por lo que se consideró probable mielo-toxicidad por fármacos, sin poder determinarse el rol de la infección sistémica por CMV a nivel medular.

La **reactivación por Citomegalovirus** es una complicación frecuente en pacientes inmunodeprimidos, especialmente en pacientes trasplantados tanto de progenitores hematopoyéticos como de órgano sólido.⁴⁻⁹ Sus numerosas formas de presentación (pulmonar, gastrointestinal, cutánea) dificultan la sospecha clínica y enlentece el diagnóstico.⁴⁻⁹ En este caso, llama la atención la presentación y la grave afectación por el CMV diseminado en contexto de una aplasia medular severa difícil de explicar exclusivamente por el grado de inmunosupresión esperado en contexto de el esquema de quimioterapia que recibió nuestra paciente. No queda claro si fue una primoinfección, considerando la edad de la paciente y que ha recibido varias transfusiones sanguíneas previas, o una reactivación.

Además, la infección por CMV es uno de los principales factores de riesgo de infección fúngica invasiva, por lo que pensamos que la neumonitis por CMV, sumada a la linfopenia prolongada y el tratamiento con corticoides, hizo posible la aparición de la aspergilosis pulmonar en un tipo de paciente en el que es muy poco frecuente.

CONCLUSIONES

- ✱ La afectación dermatológica en contexto de una infección diseminada por CMV es una entidad rara y poco descrita en la literatura, de manera que es importante estudiarla y reportarla.^{1,2,6}
- ✱ Su reconocimiento temprano ayuda a confirmar una enfermedad diseminada de forma precoz y a iniciar un tratamiento dirigido para poder mejorar el pronóstico del paciente a medio y largo plazo.
- ✱ La experiencia en este tipo de casos en contexto pediátrico es muy escasa, por lo cual el reporte de casos y su difusión contribuyen al conocimiento integral sobre los mismos tanto a nivel diagnóstico como pronóstico y de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Burke VE, Lopez FA. Approach to skin and soft tissue infections in non-HIV immunocompromised hosts. *Curr Opin Infect Dis.* 2017 Aug;30(4):354-363. doi: 10.1097/QCO.0000000000000378. PMID: 28542092.
2. Gupta, D. Bacterial Skin and Soft Tissue Infections in Children. *Pediatric Infectious Disease, Volume 3 Issue 4 (October–December 2021)*
3. Hoeger, Peter; Kinsler, Veronica; Yan, Albert; Harper, John; Oranje, Arnold; Bodemer, Christine; Larralde, Margarita; Luk, David; Mendiratta, Vibhu; Purvis, Diana (2019). Harper's Textbook of Pediatric Dermatology || Cutaneous Infections in Immunocompromised Children. , 10.1002/9781119142812(), 684–692. doi:10.1002/9781119142812.ch56
4. Ferguson J, Mooney K, Saleem A, et al. Cutaneous cytomegalovirus – A case of disseminated cytomegalovirus presenting with extensive ulcerative skin lesions in a renal transplant recipient. *Transpl Infect Dis.* 2021;23:e13582. <https://doi.org/10.1111/tid.13582>
5. Camille N. Kotton, MD,1 Deepali Kumar, MD,2 Angela M. Caliendo, MD, PhD,3 Shirish Huprikar, MD,4 Sunwen Chou, MD,5 Lara Danziger-Isakov, MD, MPH,6 and Atul Humar, MD7 on behalf of the The Transplantation Society International CMV. Consensus Group. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation* 2018;102: 900–931.
6. Iswarya PS, Jayaraman D, Rajan XJ, Prabakaran K. Disseminated Cytomegalovirus Infection in a Child with Langerhans Cell Histiocytosis. *J Glob Infect Dis.* 2022 Nov 1;14(4):170-172. doi: 10.4103/jgid.jgid_15_22. PMID: 36636307; PMCID: PMC9831206.
7. Mettassebia Kanno, Pranatharthi H. Chandrasekar, Gail Bentley, Richard S. Vander Heide, George J. Alangaden, Disseminated Cytomegalovirus Disease in Hosts without Acquired Immunodeficiency Syndrome and without an Organ Transplant, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 32, Issue 2, 15 January 2001, Pages 313–316, <https://doi.org/10.1086/318449>
8. Cockbain BC, Mora Peris B, Abbara A, So CW, Cooke G. Disseminated CMV infection and HLH in a patient with well-controlled HIV and ulcerative colitis. *BMJ Case Rep.* 2019 Feb 11;12(2):e227916. doi: 10.1136/bcr-2018-227916. PMID: 30755430; PMCID: PMC6381943.
9. Bateman CM, Kesson A, Powys M, Wong M, Blyth E. Cytomegalovirus Infections in Children with Primary and Secondary Immune Deficiencies. *Viruses.* 2021 Oct 5;13(10):2001. doi: 10.3390/v13102001. PMID: 34696432; PMCID: PMC8538792.

d. Infección múltiple

ACTIVACIÓN MACROFÁGICA Y ALTERACIÓN DE LAS PRUEBAS DE FUNCIÓN HEPÁTICA EN PACIENTE POSTRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO POR ENFERMEDAD DE HODGKIN

Avendaño Pita A., Blanco O., López Corral L., Sánchez Guijo F., Vázquez López L.

Palabras clave: hemofagocitosis, haploidéntico, linfoma de hodgkin, *Toxoplasma gondii*.

PRESENTACIÓN

A continuación, se describe el caso de una paciente sometida a trasplante alogénico haploidéntico por una enfermedad de Hodgkin, tipo esclerosis nodular que, en el contexto de una infección diseminada por *Toxoplasma* con afectación neurológica, desarrolla una linfocitosis hemofagocítica secundaria que responde a tratamiento inmunomodulador y antimicrobiano. Curiosamente, en la serología pre trasplante, dado el estado de inmunosupresión de la paciente, tras precisar cuatro líneas de tratamiento para alcanzar respuesta completa metabólica, la IgG para *T. gondii* resultó ser falsamente negativa.

Este caso pone de relieve, una vez más, la complejidad del paciente sometido a trasplante de progenitores hematopoyéticos.

CASO CLÍNICO

Mujer de 66 años, diagnosticada, en agosto de 2017, de Linfoma de Hodgkin (LH) tipo esclerosis nodular, alcanza respuesta completa (RC) metabólica, con BEACOPP escalado (bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona), en marzo de 2018.

Sufre una recaída en febrero 2023, por lo que recibe tratamiento de rescate con R-IEV (ifosfamida, epirubicina, etopósido y rituximab) con aparición de dos nuevas captaciones en PET-TC, así como biopsia hepática compatible con infiltración linfomatosa. Se le administra una tercera línea con brentuximab-bendamustina, en junio 2023, sin respuesta, por lo que se decide tratamiento con pembrolizumab, en julio 2023. Ante la mala respuesta a las estrategias de rescate previas y disponiendo de donante emparentado haploidéntico, se decide consolidar con trasplante alogénico en situación de RC metabólica.

Ingresa en noviembre 2023, tras 4 ciclos de anti PD-1. Las serologías pretrasplante paciente/donante se especifican en **Tabla 1**. Las profilaxis antimicrobianas consistentes en aciclovir, letermovir y micafungina, se rigen según protocolo de la institución para esta modalidad de trasplante.

Recibe acondicionamiento de intensidad reducida basado en fludarabina, ciclofosfamida y busulfán, sin incidencias reseñables. Se le administra también infusión de células progenitoras haploidénticas con aparición de síndrome de liberación de citocinas (CRS) grado 1 en las primeras 48h, por lo que se cubre, de forma empírica, con piperacilina-tazobactam según protocolo de neutropenia febril, con resolución en el día +7 tras administración de las dos dosis correspondientes de ciclofosfamida 50 mg/Kg como parte de la depleción T de la plataforma.

Durante el periodo de aplasia, presenta las complicaciones habituales consistentes en mucositis digestiva y cistitis hemorrágica por poliomavirus, resuelta con tratamiento de soporte.

2. INFECCIÓN EN PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

VIH antígeno	negativo	negativo
VIH anticuerpo	negativo	negativo
VHA	IgM negativo IgG positivo	IgM negativo IgG negativo
AgHBs	negativo	negativo
AcHBs	1.90	3.33
AcHBc	negativo	negativo
AcVHC	negativo	negativo
DNA VHB	Indetectable	Indetectable
PCR-VHC	Indetectable	Indetectable
CMV anticuerpo	IgM negativo IgG positivo	IgM negativo IgG positivo
VEB anticuerpo	IgM negativo IgG positivo	IgM negativo IgG positivo
RPR-Sífilis	negativo	negativo
<i>Toxoplasma</i> anticuerpo	IgM negativo IgG negativo	negativo
VVZ	IgM negativo IgG negativo	IgM negativo IgG positivo
VHS	IgM negativo IgG positivo	IgM negativo IgG negativo
Quantiferon	negativo	-
HTLV	negativo	negativo

Tabla 1. Serologías previas al trasplante de progenitores.

Tras nuevo síndrome febril, el día +22 se inicia de forma empírica meropenem y se retira catéter venoso central. De forma concomitante, desarrolla rash eritematoso, compatible con enfermedad injerto contra receptor (EICR) cutánea grado 3, de modo que se inicia metilprednisolona 2 mg/Kg a las 48h, como primera línea de tratamiento y ampliación de cobertura con glucopéptido, ante persistencia de fiebre. Además presenta anemia, trombopenia, elevación de lactato deshidrogenasa (LDH) y disminución de haptoglobina que podría encajar con microangiopatía trombótica asociada al trasplante en relación al inhibidor de calcineurina como tratamiento inmunosupresor, aunque en el frotis de sangre periférica no se visualizan esquistocitos ni presenta datos adicionales como hipertensión refractaria, proteinuria, etc.

Alcanza RC del EICR cutáneo tras una semana de corticoides pero, nuevamente, en el día +32, presenta fiebre de hasta 39.8°C, tras haber resuelto el proceso anterior sin hallazgos en el estudio de fiebre neutropénica con TC torácica de alta resolución y ecografía abdominal. De modo que se instaura nuevamente antibioterapia empírica que se amplía de forma secuencial. La paciente asocia, además, tendencia al sueño, bradipsiquia y bradilalia de instauración subaguda por lo que, dentro del estudio de fiebre, se realiza punción lumbar con TC previo, dentro de la normalidad, así como RMN cerebral con captación difusa paquimeníngea. En líquido cefalorraquídeo, FilmArray® negativo para patógenos habituales (**Tabla 2**) estando pendiente cultivo de hongos y PCR de *Toxoplasma*, tuberculosis y poliomavirus, no incluido en el panel de PCR multiplex del departamento de Microbiología.

Presenta deterioro de parámetros inflamatorios con hiperferritinemia (72.861 ng/mL), hipertrigliceridemia (1030 mg/dL), citopenias refractarias así como esplenomegalia en control ecográfico y PET-TC que, por otra parte, descarta la progresión del linfoma, pero traduce captación medular y esplénica, todo ello, bajo tratamiento corticoideo correspondiente a la pauta descendente de su EICR cutánea, una vez alcanzada la RC. Se plantea la posibilidad de linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) secundaria y se decide iniciar tratamiento inmunomodulador con anakinra 8 mg/Kg el día +36, con el fin de evitar mielotoxicidad con la adición de etopósido en el periodo precoz del trasplante, así como búsqueda activa de probables causas secundarias en este escenario, como Citomegalovirus, virus de Epstein-barr, etc.

PCR Multiplex (EN)	Negativo
PCR <i>Escherichia coli</i> K1 (EN)	Negativo
PCR <i>Haemophilus influenzae</i> (EN)	Negativo
PCR <i>Listeria monocytogenes</i> (EN)	Negativo
PCR <i>Neisseria meningitidis</i> (EN)	Negativo
PCR <i>Streptococcus agalactiae</i> (EN)	Negativo
PCR <i>Streptococcus pneumoniae</i> (EN)	Negativo
PCR Cytomegalovirus (EN)	Negativo
PCR Enterovirus (EN)	Negativo
PCR <i>Herpes simplex virus 1</i> (EN)	Negativo
PCR <i>Herpes simplex virus 2</i> (EN)	Negativo
PCR <i>Human herpesvirus 6</i> (EN)	Negativo
PCR <i>Human parechovirus</i> (EN)	Negativo
PCR <i>Varicella zóster virus</i> (EN)	Negativo
PCR <i>Cryptococcus neoformans</i> (EN)	Negativo

Tabla 2. FilmArray® en LCR

Como criterios adicionales: CD25 soluble de 4700 UI/mL, obtenido de forma más tardía tras envío a laboratorio externo.

Nos comunican desde Microbiología, positividad para *T. gondii* en muestra de sangre, orina y LCR, en el día +39. Se inicia de inmediato tratamiento con sulfadiacina y pirimetamina, así como estudio de extensión con fondo de ojo y cardi resonancia que descartan retinitis y miocarditis, respectivamente.

La biopsia de médula ósea presentó algún dato de activación macrofágica y la PCR fue positiva a *Toxoplasma* en sangre medular, pero sin observar trofozoitos evidentes en la tinción. La paciente, pese a someterse a una plataforma de trasplante con depleción T por tratarse de un donante haploidéntico, tenía serologías pretrasplante negativas para *T. gondii* tanto, donante como receptor por lo que, salvo sospecha clínica, no requería de monitorización mediante PCR. Se contactó con el centro de origen que remitió a la paciente a trasplante para comprobar el estatus serológico de la paciente, disponiendo de muestra previo al tratamiento de rescate, en enero de 2023, donde presentaba una IgG positiva para *T. gondii*; por lo que nos encontramos ante un caso de enfermedad por *Toxoplasma* probable, según los criterios de ECIL-9. Tuvo buena respuesta al tratamiento con descenso progresivo de parámetros de hemofagocitosis, hasta su completa resolución, en torno al día +50.

En la resonancia cerebral de reevaluación, se observó engrosamiento y captación difusa paquimeníngea, sin cambios significativos respecto al previo, pero que asocia presencia de colección subdural laminar fronto-parietal bilateral.

La paciente, desde el punto de vista neurológico, presentó desorientación parcial, pero sin focalidad neurológica deficitaria, por lo que se decidió continuar con el mantener tratamiento y soporte transfusional intensivo de plaquetas para mantener por encima de 50.000/uL con expectativa de resolución progresiva de los hallazgos en la neuroimagen.

Como proceso intercurrente, presento bacteriemia primaria por *E. coli*, por lo que completó el tratamiento antibiótico durante siete días.

Ante la mala tolerancia digestiva al tratamiento con sulfadiacina en una paciente postrasplantada, con escasa ingesta vía oral de origen multifactorial, en contexto de toxicidad digestiva del acondicionamiento y cierto componente de enfermedad injerto contra receptor, se cambia el tratamiento a pirimetamina con clindamicina, a las 3 semanas de tratamiento de la toxoplasmosis diseminada.

En la monitorización semanal mediante PCR en sangre, persiste positiva hasta el +78 postrasplante, cuando se obtienen dos determinaciones consecutivas negativas.

De forma progresiva, coincidiendo con el cambio a clindamicina, presenta alteración de las pruebas de función hepática con citólisis y colestasis, con estudios ecográficos seriados que revelan únicamente una coledolitiasis no complicada y vesícula biliar distendida. Además, en estudio radiológico torácico por episodio de disnea en día +81, tras probable broncoaspiración, aparecen opacidades en vidrio deslustrado predominantemente en lóbulo superior derecho.

Se produce una franca reagudización de la alteración de las pruebas de función hepática, alcanzando citólisis 10 veces mayor al límite superior de la normalidad (LSN), colestasis > 10 veces LSN, bilirrubina total > 5 mg/dL así como cierto componente de coagulopatía, por lo que se plantea el diagnóstico diferencial entre síndrome de obstrucción sinusoidal tardío y se inicia tratamiento con defibrotide, restricción de líquidos y suspensión de hepatotóxicos (incluido el tratamiento antitoxoplasma, tras haber completado 6 semanas), metilprednisolona a 2 mg/Kg ante un eventual desarrollo de EICR hepático, pese a no presentar afectación en otros órganos diana en el momento actual y tratamiento empírico para una posible hepatitis viral con cidofovir 5 mg/Kg y aciclovir terapéutico. Se realiza una biopsia transparietohepática ecoguiada así como una batería de estudios microbiológicos de agentes con tropismo hepático.

A los dos días de instaurar todas las medidas de forma empírica, el deterioro analítico del hígado alcanza una bilirrubina total de 9 mg/dL, momento en el que nos comunican de Anatomía Patológica que la biopsia resulta compatible con EICR hepática (grado 3 según sistema MAGIC) (**Figura 1**) por lo que se suspende el tratamiento antiviral empírico, se simplifica a las profilaxis antimicrobianas habituales y se retira el tratamiento con defibrotide, iniciando una segunda línea de tratamiento para la EICR con ruxolitinib.

Pese a la estabilidad clínica y la asociación de una segunda línea para la EICR hepática, la hiperbilirrubinemia continuaba incrementando hasta superar 15 mg/dL (grado 4 según MAGIC) por lo que se consideró oportuno la adición de una tercera línea con fotoaféresis extracorpórea (FAEC), en el día +91, con descenso progresivo de corticoterapia instaurada como primera línea.

Alcanza el acme de la alteración hepática una semana después del inicio de FAEC, con un máximo de 24.5 mg/dL de bilirrubina total con posterior resolución paulatina, siendo dada de alta tras cuatro meses de ingreso con una bilirrubina total de 3.5 mg/dL. Una segunda biopsia hepática confirma el diagnóstico de EICR hepática exclusivamente, un injerto aceptable con Hb >10 g/dL y plaquetas > 50.000/uL y con el linfoma de Hodgkin en situación de RC metabólica, en el PET-TC realizado a los 3 meses del trasplante.

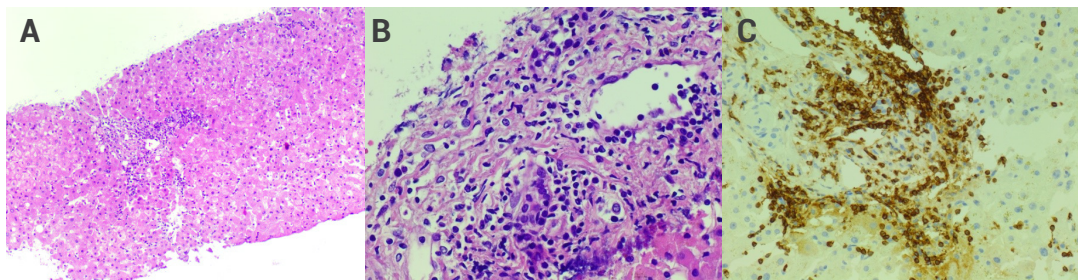


Figura 1. Biopsia hepática compatible con EICR.: A. Hematoxilina&Eosina (10x). Cambios en espacio porta y lobulillo hepático, infiltrado inflamatorio intrasinusoidal. B. Hematoxilina&Eosina (40x). Daño ductal y endotelitis característicos de enfermedad injerto contra receptor hepática. C. Inmunohistoquímica CD3 (20x). Linfocitos T originando daño ductal y endotelitis.

LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA Y *TOXOPLASMA GONDII*

La **linfocitosis hemofagocítica** postrasplante de progenitores hematopoyéticos es una complicación relativamente infrecuente. Muchas otras condiciones durante este periodo de alto riesgo pueden manifestarse de forma similar (síndrome de liberación de citocinas, síndrome del implante, microangiopatía trombótica, enfermedad injerto contra receptor, infecciones, etc.) lo cual representa una dificultad añadida a la hora de manejar una complicación potencialmente grave y poco frecuente.⁵

Toxoplasma gondii es un protozoo con afectación e incidencia variable en función del área geográfica. Se adquiere mediante la ingesta de ooquistes presentes en aguas y comidas contaminadas por las heces de felinos y carnes poco cocinadas de huéspedes intermedios.

Tras la primoinfección, en la mayoría de los casos asintomática, tiene la capacidad de permanecer latente en forma de quistes en el sistema nervioso central y músculos (bradizoitos). Desafortunadamente, en el paciente inmunodeprimido, puede reactivarse y pasar a su forma invasiva (taquizoitos) con consecuencias potencialmente nefastas sin tratamiento.

La infección se manifiesta característicamente en los primeros seis meses, en el 90% de los casos, con una fase inicial caracterizada por fiebre aislada que sin tratamiento evoluciona a enfermedad por *Toxoplasma* de la que la afectación más frecuente es la encefalitis, de curso subagudo como el presente caso. De forma excepcional, esta infección parasitaria puede cursar con parámetros de activación macrofágica en el contexto de una linfocitosis hemofagocítica secundaria que responde con el tratamiento antimicrobiano e inmunosupresor.²

DISCUSIÓN

Aunque está bien establecida la determinación del estatus serológico pre-trasplante para paciente y donante, la identificación de infecciones activas o latentes, así como exposiciones previas a determinados patógenos con la intención de adoptar un abordaje personalizado de la monitorización y profilaxis antimicrobianos, en ocasiones resulta complejo.³⁻⁵

Idealmente, se debería realizar una revisión cuidadosa de los estudios serológicos previos al diagnóstico y tratamiento inmunosupresor para evitar, como en el caso presente, interpretar erróneamente un falso negativo ya que, el factor fundamental para desarrollar una toxoplasmosis postrasplante es la seropositividad, así como la ausencia de profilaxis adecuada con cotrimoxazol.²

Otros factores implicados corresponden fundamentalmente al grado de inmunosupresión entre los que destacan la depleción T y el desarrollo de la enfermedad injerto contra receptor.⁶

Por lo que respecta a la alteración de las pruebas de función hepática en el postrasplante alogénico, es necesario plantearse un diagnóstico diferencial amplio que contemple desde un daño hepático inducido por drogas o DILI, el síndrome de obstrucción sinusoidal, caracterizado por elevación de bilirrubina, ganancia ponderal de peso y hepatomegalia dolorosa, la enfermedad injerto contra receptor hepática, que suele estar precedida por afectación en otros órganos como piel y tubo digestivo, síndrome linfoproliferativo post trasplante así como hepatitis infecciosas.⁷

Es de vital importancia un alto índice de sospecha y la instauración de tratamiento precoz en la mayoría de los escenarios, así como ser agresivos en el abordaje y diagnóstico, jugando la **biopsia hepática**, bien sea transparietal o transyugular, un papel clave para un diagnóstico de certeza, si bien es cierto que, en el escenario del post trasplante precoz o de injerto pobre, la trombopenia, el desarrollo de coagulopatía y el uso de fármacos que incrementan el riesgo de sangrado, como defibrotide, limitan la viabilidad de la prueba.

Por otra parte, aunque el procedimiento de trasplante de progenitores, en definitiva, es transversal entre las distintas indicaciones, con matices en cuanto a la fuente de progenitores, intensidad del acondicionamiento y plataforma de profilaxis de EICR, no podemos perder de vista la enfermedad de base y las líneas de tratamiento previas recibidas ya que nos pueden condicionar el riesgo infeccioso

por una parte pero, también, el del EICR, como en el presente caso, donde el hecho de haber recibido *checkpoint inhibitors* (CPI) previos, cuyo mecanismo se basa en la activación del sistema inmune, potencia el efecto injerto contra tumor pero como contrapartida, incrementa la probabilidad de desarrollar una EICR grave, sobre todo si el periodo entre la última administración del CPI y la infusión de progenitores es relativamente corta.

CONCLUSIONES

- La evaluación minuciosa de la trayectoria de la hemopatía que sienta la indicación de trasplante, sus líneas de tratamiento y complicaciones desarrolladas, así como respuesta a las mismas nos tiene que poner en alerta acerca de las eventuales complicaciones a desarrollar durante el procedimiento.
- Por otra parte, aunque las unidades de trasplante trabajan bajo normativas acreditadas por autoridades internacionales, homogeneizando y mejorando así los resultados del procedimiento, el contacto y la información pormenorizada con el centro que remite al paciente a trasplante nos puede permitir reclasificar y/o anticiparnos a dos de las complicaciones fundamentales con las que batallan los facultativos del área de trasplante: infecciones y la enfermedad injerto contra receptor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Obeid KM, Grzywacz B, Ferrieri P, Arbefeville S, Slungaard A, Betts B. Hemophagocytic lymphohistiocytosis induced by *Toxoplasma gondii* infection diagnosed by a bone marrow biopsy and DNA next-generation sequencing in an allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipient. *Transpl Infect Dis.* 2021;23(4):e13610. doi:10.1111/tid.13610
2. Aerts R, Mehra V, Groll AH, et al. Guidelines for the management of *Toxoplasma gondii* infection and disease in patients with haematological malignancies and after haematopoietic stem-cell transplantation: guidelines from the 9th European Conference on Infections in Leukaemia, 2022. *Lancet Infect Dis.* Published online December 19, 2023. doi:10.1016/S1473-3099(23)00495-4
3. Satyanarayana, G., Gatwood, K.S., Nesbitt, W.J. (2021). Stem Cell Transplantation: Infection Risk by Transplant Type and Emerging Trends in Infection Management. In: Morris, M.I., Kotton, C.N., Wolfe, C.R. (eds) *Emerging Transplant Infections*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-25869-6_3
4. Guegan, H., Robert-Gangneux, F. (2021). *Toxoplasma gondii* in Solid Organ and Stem Cell Transplant: Prevention and Treatment. In: Morris, M.I., Kotton, C.N., Wolfe, C.R. (eds) *Emerging Transplant Infections*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-25869-6_51
5. Lau, K.C.K., Weyant, B., Cervera, C. (2022). Immune Checkpoint Inhibitors. In: Cervera, C., Aguado, J.M. (eds) *Infectious Complications in Biologic and Targeted Therapies*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-031-11363-5_1
6. Ijaz A, Khan AY, Malik SU, et al. Significant Risk of Graft-versus-Host Disease with Exposure to Checkpoint Inhibitors before and after Allogeneic Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(1):94-99. doi:10.1016/j.bbmt.2018.08.028
7. Matsukuma KE, Wei D, Sun K, Ramsamooj R, Chen M. Diagnosis and differential diagnosis of hepatic graft versus host disease (GVHD). *J Gastrointest Oncol.* 2016;7(Suppl 1):S21-S31. doi:10.3978/j.issn.2078-6891.2015.036

3.

INFECCIÓN EN PACIENTE PORTADOR DE ENFERMEDAD AUTOINMUNE

a. Infección bacteriana

NO TODO ES LO QUE PARECE EN LOS PACIENTES CON INHIBIDORES DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA

Viñola Hernández S., de la Sota-Montero R., de Granda-Orive J.I., Zarco C., Tiago Silva J.

Palabras clave: factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), infección oportunista, tuberculosis.

PRESENTACIÓN

Presentamos el caso de una mujer con espondilitis anquilosante HLA-B27 +, en tratamiento con adalimumab, con infección tuberculosa latente recientemente tratada con isoniacida, durante seis meses y lesión cutánea frontal, de cuatro meses de evolución. Consulta por cuadro de 10 días de evolución de fiebre, astenia, tos con expectoración purulenta y dolor pleurítico izquierdo.

Este caso ilustra algo de lo que no cabe duda: el tratamiento con inhibidores de TNF- α es un importante factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad tuberculosa activa.

CASO CLÍNICO

Antecedentes personales

Mujer de 35 años diagnosticada, en 2019, de espondilitis anquilosante HLA-B27 +, con afectación axial, manejada inicialmente con antiinflamatorios a demanda. En diciembre de 2021, ante la persistencia de actividad inflamatoria sacroilíaca en la resonancia magnética (RMN), se inició adalimumab, consiguiéndose buen control de la enfermedad.

El ensayo de liberación de interferón-gamma (IGRA) realizado en diciembre de 2021 había sido negativo para tuberculosis (TB). Sin embargo, el IGRA realizado en octubre de 2022 fue informado como positivo. Se diagnosticó de una infección tuberculosa latente (ITL), y la paciente realizó tratamiento con isoniacida 300 mg cada 24 horas durante seis meses, finalizando en abril de 2023.

En agosto de 2023, la paciente notó la aparición de una úlcera eritematosa a nivel frontal, sin acompañarse de síntomas sistémicos. No experimentó mejoría en los meses siguientes, a pesar de un ciclo

3. INFECCIÓN EN PACIENTE PORTADOR DE ENFERMEDAD AUTOINMUNE

de tratamiento con mupirocina tópica y amoxicilina oral. En noviembre de 2023, acudió a consultas del Servicio de Dermatología, que describió una lesión ulcerada en la frente de 5 mm de diámetro y de bordes eritematosos sobreelevados. A la dermatoscopia, no se observaron hallazgos específicos. Se realizó una biopsia, estando pendiente de la consulta de revisión presencial con los resultados.

Anamnesis

Acudió al Servicio de Urgencias, en diciembre de 2023, por cuadro de 10 días de evolución consistente en fiebre diaria de hasta 40°C, astenia, tos con expectoración purulenta y dolor pleurítico izquierdo.

Exploración física

Tª 39°C, PA 121/65 mmHg, FC 57 lpm, Sat 96 % aire ambiente, FR 16 rpm. Buen estado general, eupneica en reposo, normocoloreada y normohidratada. En la frente, presentaba lesión ulcerada de 5 mm de diámetro y de bordes eritematosos sobreelevados (**Figura 1**), sin otras lesiones cutáneas relevantes, sin adenopatías palpables en principales territorios. Auscultación cardíaca regular sin soplos. Destacaba, en la auscultación pulmonar, abolición de murmullo vesicular basal izquierdo. Exploración abdominal y de miembros, sin hallazgos. Ausencia de meningismo y de focalidad neurológica.

Historia actual

A su llegada, se extrajo analítica sanguínea en la que destacaba elevación de la proteína C reactiva de 7,62 mg/dL y lactato deshidrogenasa (LDH) 237 U/L, hiperfibrinogenemia 629 mg/dL, leucopenia 3600 y linfopenia 800 leves, Hb 11,8 g/dL, coagulopatía leve (I Quick 60%, INR 1,41); con perfil renal y hepático sin alteraciones. En la radiografía de tórax, se objetivó derrame pleural bilateral de marcado predominio izquierdo (**Figura 2**). Entre los estudios microbiológicos iniciales, se solicitó cultivo de esputo, hemocultivos, reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de virus respiratorios en exudado



Figura 1. Lesión ulcerada a nivel frontal, de 5 mm de diámetro y de bordes eritematosos sobreelevados.

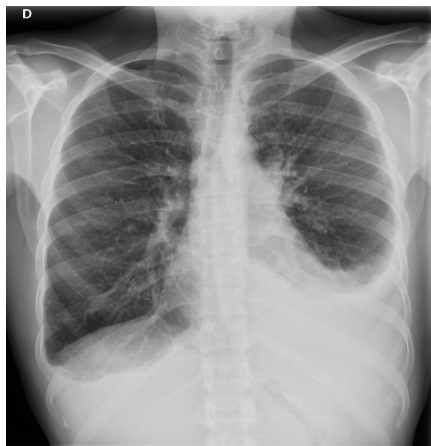


Figura 2. Radiografía de tórax al ingreso con derrame pleural bilateral, de predominio izquierdo.

nasofaríngeo y antigenuria de *Neumococo* y *Legionella pneumophila*. Se inició tratamiento empírico con amoxicilina-ácido clavulánico 2 g/200 mg iv, cada 8 horas.

Durante el primer día de ingreso, se realizó una toracocentesis con obtención de líquido pleural, cuyas características citobioquímicas fueron: hematíes 5506 células/microlitro, leucocitos 4915 células/microlitro (de los cuales 75% mononucleares), glucosa 72 mg/dL (en sangre 89 mg/dL), albúmina 2,64 g/L (en sangre 3,9 g/dL), proteínas 4,7 mg/dL (en sangre 7,4 g/dL), LDH 1592 U/L, pH 7,33.

También llamó la atención la lesión cutánea frontal de aparición cuatro meses antes. Se revisó el resultado de la biopsia cutánea, que informaba de una epidermis con acantosis, hiperplasia epidérmica irregular con exocitosis y, en la dermis subyacente, un denso infiltrado linfohistiocitario con abundantes formaciones granulomatosas malformadas con histiocitosis epitelioides, formaciones de células gigantes multinucleadas y abundantes linfocitos. No se observaban amastigotes de forma franca. Se concluyó que la imagen histológica era compatible con una dermatitis granulomatosa y que podría ser compatible con una infección por *Leishmania*.

Mala evolución clínica inicial, persistiendo febril, con aparición de disnea y aumento de reactantes inflamatorios. A los cinco días del ingreso, se repitió la radiografía de tórax, objetivándose aumento del derrame pleural izquierdo (**Figura 3**). Todos los estudios microbiológicos realizados hasta el momento habían resultado negativos, incluidas serologías del VIH, VHB, VHC y sífilis. Se solicitó también una tomografía computarizada toraco-abdominal en la que se objetivó derrame pleural bilateral de predominio izquierdo, nódulos pulmonares derechos de características inflamatorias y hepatomegalia.

Dado que el derrame pleural era compatible con exudado de predominio linfocítico en una paciente en tratamiento con un inhibidor del TNF- α , sin aislamientos microbiológicos ni respuesta a antibioterapia empírica, cobraba peso la sospecha de tuberculosis pleural. La tinción de Ziehl-Neelsen en esputos y en líquido pleural fue negativa. Sin embargo, destacaron niveles de ADA 99,6 U/l e interferón- γ 1720 pg/ml en líquido pleural. El diagnóstico definitivo llegó en el día +7 de ingreso, con una PCR para *Mycobacterium tuberculosis* complex positiva en líquido pleural, sensible a rifampicina. Los cultivos para micobacterias seguían todavía pendientes.

Por otra parte, se solicitó serología para *Leishmania* spp. (IgM e IgG), PCR en sangre y PCR en biopsia cutánea, que fueron negativas; haciendo el diagnóstico de leishmaniasis cutánea muy improbable.

Diagnósticos

Tuberculosis pleural en paciente inmunosuprimida en tratamiento con adalimumab, y tras 6 meses de tratamiento con isoniácida para una infección tuberculosa latente.

Lesión cutánea de probable origen tuberculoso.

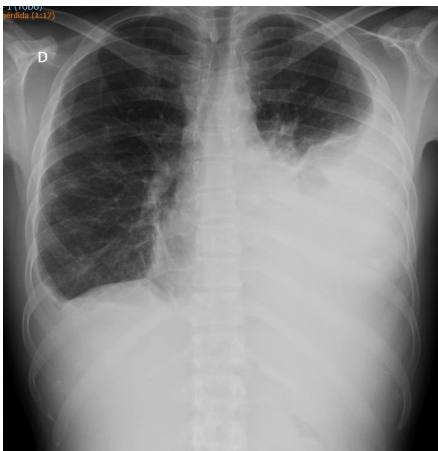


Figura 3. Radiografía de tórax al día +6 de ingreso con aumento del derrame pleural izquierdo.

Tratamiento y evolución

Se inició tratamiento con rifampicina, isoniácida, pirazinamida, etambutol y moxifloxacino. Se decidió añadir moxifloxacino a la pauta antituberculosa habitual, ante la posibilidad de haber desarrollado resistencia a isoniácida tras su uso hacía menos de un año como quimioprofilaxis. Buena tolerancia al tratamiento y buena evolución clínica, con desaparición de la fiebre y la disnea. Se le dio el alta médica en el día +17 de ingreso.

A pesar de que la anatomía patológica de la lesión cutánea no demostrase granulomas caseificantes, dado el contexto clínico acompañante y el estudio negativo para *Leishmania*, nuestra hipótesis principal era que se tratase de una manifestación cutánea de la tuberculosis. Se decidió no obtener una nueva biopsia para ampliar estudios microbiológicos, y observar la evolución tras iniciar el tratamiento antituberculostático.

Tras recibir el alta médica, la paciente permaneció asintomática a nivel respiratorio, sin reaparición de fiebre u otros síntomas generales. En la radiografía de tórax de control, realizada un mes tras el inicio del tratamiento, se objetivó una importante reducción del derrame pleural. También se observó una evidente mejoría de la lesión cutánea con tendencia a la resolución (**Figura 4**), lo que apoya su etiología tuberculosa.

El cultivo para micobacterias en el líquido pleural y en dos de los seis cultivos de esputo obtenidos, demostraron el crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis* complex sensible a todos los antituberculostáticos testados. Se retiró moxifloxacino, manteniendo cuádruple terapia hasta completar dos meses y posterior tratamiento con rifampicina e isoniácida durante siete meses más. Los cultivos de esputo de control fueron negativos para *M. tuberculosis* complex.

Al momento del diagnóstico, el Servicio de Reumatología decidió suspender el tratamiento con adalimumab. Se propusieron a la paciente diversas alternativas terapéuticas, pero ella prefirió continuar con antiinflamatorios a demanda. Sin embargo, dado mal control sintomático de su espondilitis anquilosante, en febrero de 2024, se inició tratamiento con secukinumab.

MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

Los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) son un conjunto de fármacos inmunosupresores ampliamente utilizados para el tratamiento de enfermedades autoinmunes sistémicas; entre ellas, la espondilitis anquilosante.¹ Adalimumab es un anticuerpo monoclonal recombinante completamente humano y de alta afinidad, perteneciente a esta familia. Actúa inhibiendo específicamente la unión de TNF- α a sus receptores de la superficie celular y también circulantes, p55 (TNFR1) y p75 (TNFR2).²

El TNF- α es un componente importante de la respuesta inmune, estando bien documentado que el principal riesgo asociado al uso de sus inhibidores es el desarrollo de complicaciones infecciosas



Figura 4. Importante mejoría de la lesión cutánea tras un mes de tratamiento antituberculostático.

graves. Destaca un aumento de dos a cuatro veces en el riesgo de aparición de tuberculosis activa y otras infecciones granulomatosas. Además, también aumenta el riesgo de infecciones graves bacterianas, fúngicas, oportunistas y hasta ciertas infecciones virales.^{3,4}

La TB, cuyo agente etiológico es la bacteria intracelular facultativa *Mycobacterium tuberculosis*, constituye una de las principales causas de muerte infecciosa en el mundo. El TNF- α es una de las citoquinas proinflamatorias que ejerce un papel más importante en la patogenia de esta enfermedad.⁵

Desde que la FDA aprobase en 1998 el uso de infliximab para artritis reumatoide, se empezaron a observar en los estudios post-comercialización un repunte de casos de enfermedad tuberculosa activa en estos pacientes.⁵ A día de hoy, no cabe duda de que el tratamiento con inhibidores de TNF- α es un importante factor de riesgo para su desarrollo. La incidencia de TB en estos pacientes depende de la prevalencia regional de esta enfermedad y del tipo de inhibidor de TNF- α utilizado, siendo infliximab y adalimumab los que se asocian a un mayor riesgo de desarrollo de enfermedad tuberculosa activa. Además, muchos estudios avalan que este riesgo es mayor en los primeros seis meses desde el inicio del tratamiento.^{6,7}

DISCUSIÓN

La mayoría de los casos de enfermedad tuberculosa que aparece en el seno del tratamiento con inhibidores de TNF- α suelen ser secundarios a la reactivación de una infección tuberculosa latente. Estos pacientes presentan un perfil de expresión clínica atípico con respecto a los pacientes inmunocompetentes. En, aproximadamente, dos tercios de los casos la afectación será extrapulmonar y en un tercio será diseminada, sin que existan diferencias entre los diferentes tipos de inhibidores de TNF- α . Además, también asocian mayor mortalidad (en algunas series se describe mortalidad 12-18% vs. menor al 5% de la esperada en población equiparable).^{5,7}

El tipo de presentación extrapulmonar de la tuberculosis enturbia el pronóstico de los pacientes y dificulta su diagnóstico precoz;^{5,7} como ha sucedido en el caso de nuestra paciente, en la que la primera manifestación aparece casi cinco meses antes del diagnóstico. Por ello, en estos pacientes de alto riesgo están indicados los programas de detección de ITL. Se recomienda estrategia dual mediante Mantoux e IGRA previo al inicio del tratamiento. Si se debe repetir o no este *screening* a lo largo del tratamiento queda más en entredicho y dependerá de múltiples factores, entre ellos de la endemidad. Recordemos que en nuestra paciente se realizó *screening* previo al inicio del tratamiento y un año después. En su caso, se observó una seroconversión sin datos de enfermedad pero, a pesar de adecuada quimioprofilaxis, en un plazo inferior a un año, desarrolló enfermedad activa. Sin embargo, esto no debe desalentarnos en la implementación del *screening*, pues ha demostrado disminuir las tasas de TB activa en estos pacientes.⁴⁻⁶

Lo más llamativo del caso presentado fue el debut de esta TB en forma de úlcera frontal única. La afectación cutánea es infrecuente, constituyendo sólo 1-1,5% de todas las manifestaciones tuberculosas extrapulmonares. Su forma de presentación es ampliamente heterogénea (placas, máculas, pápulas, nódulos, abscesos, úlceras, etc.) y muchas veces polimorfa. Es un tipo de afectación observada con más frecuencia en poblaciones de nivel socioeconómico bajo, VIH e inmunodeprimidos. La TB cutánea se clasifica, además, en base a la forma de inoculación que puede ser exógena, por contigüidad o hematógena. Consideramos que el caso aquí expuesto es un ejemplo de diseminación hematógena con formación de lesión metastásica, no llegando en este caso a formación de un verdadero absceso. Esta presentación es propia de inmunodeprimidos, como es nuestra paciente; pues la respuesta inmune del huésped es un factor primordial en su etiopatogenia. En nuestro caso se decidió no realizar una nueva biopsia cutánea por su buena evolución tras inicio del tratamiento antituberculostático. Sin embargo, la PCR para *Mycobacterium tuberculosis* complex en biopsia cutánea sería de utilidad para confirmar el diagnóstico.⁸⁻¹⁰

CONCLUSIONES

- ⊗ Este caso no viene a ser más que otro ejemplo de la mundialmente conocida como gran simuladora: la enfermedad tuberculosa.
- ⊗ Este tipo de manifestaciones atípicas son más frecuentes en pacientes en tratamiento con inhibidores de TNF- α , lo que nos obliga a tomar precauciones y tener un alto índice de sospecha al enfrentarnos a ellos.
- ⊗ Como ocurre con el resto de inmunodeprimidos, en este perfil de paciente debemos ser siempre muy exhaustivos en el diagnóstico etiológico y microbiológico, pues no siempre las cosas serán lo que *a priori* parecen.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kunnumakkara AB, Thakur KK, Rana V, Bora B, Banik K, Khatoon E, Sailo BL, Shabnam B, Girisa S, Gupta SC, Aggarwal BB. Upside and Downside of Tumor Necrosis Factor Blockers for Treatment of Immune/Inflammatory Diseases. *Crit Rev Immunol*. 2019;39(6):439-479. doi: 10.1615/CritRevImmunol.2020033205. PMID: 32421957.
2. Ellis CR, Azmat CE. Adalimumab. 2023 Nov 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 32491812.
3. Fellermann K. Adverse events of tumor necrosis factor inhibitors. *Dig Dis*. 2013;31(3-4):374-8. doi: 10.1159/000354703. Epub 2013 Nov 14. PMID: 24246991
4. Baddley JW, Cantini F, Goletti D, Gómez-Reino JJ, Mylonakis E, San-Juan R, Fernández-Ruiz M, Torre-Cisneros J. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [I]: anti-tumor necrosis factor- α agents). *Clin Microbiol Infect*. 2018 Jun;24 Suppl 2:S10-S20. doi: 10.1016/j.cmi.2017.12.025. Epub 2018 Feb 6. PMID: 29459143.
5. Lyon SM, Rossman MD. Pulmonary Tuberculosis. *Microbiol Spectr*. 2017 Jan;5(1). doi: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0032-2016. PMID: 28185620.
6. Dorhoi A, Kaufmann SH. Tumor necrosis factor alpha in mycobacterial infection. *Semin Immunol*. 2014 Jun;26(3):203-9. doi: 10.1016/j.smim.2014.04.003. Epub 2014 May 10. PMID: 24819298.
7. Godfrey MS, Friedman LN. Tuberculosis and Biologic Therapies: Anti-Tumor Necrosis Factor- α and Beyond. *Clin Chest Med*. 2019 Dec;40(4):721-739. doi: 10.1016/j.ccm.2019.07.003. PMID: 31731980.
8. Nguyen KH, Alcantara CA, Glassman I, May N, Mundra A, Mukundan A, Urness B, Yoon S, Sakaki R, Dayal S, Chowdhury T, Hars-havardhan S, Ramanathan V, Venketaraman V. Cutaneous Manifestations of Mycobacterium tuberculosis: A Literature Review. *Pathogens*. 2023 Jul 8;12(7):920. doi: 10.3390/pathogens12070920. PMID: 37513768; PMCID: PMC10385667.
9. Chen Q, Chen W, Hao F. Cutaneous tuberculosis: A great imitator. *Clin Dermatol*. 2019 May-Jun;37(3):192-199. doi: 10.1016/j.clindermatol.2019.01.008. Epub 2019 Jan 11. PMID: 31178102.
10. Hill MK, Sanders CV. Cutaneous Tuberculosis. *Microbiol Spectr*. 2017 Jan;5(1). doi: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0010-2016. PMID: 28233513.

PRESENTACIÓN ATÍPICA DE INFECCIÓN PULMONAR EN PACIENTE CON LUPUS Y RITUXIMAB: UN RETO DIAGNÓSTICO

Gil Rodríguez J., Martos Ruiz M., Gallardo Medina M., Muñoz Medina L., Callejas Rubio J.L.

Palabras clave: rituximab, *Nocardia*.

PRESENTACIÓN

A continuación, presentamos un caso clínico de una paciente diagnosticada de lupus eritematoso sistémico (LES) en tratamiento con rituximab, que muestra las complicaciones infecciosas que se presentan en este contexto clínico.

CASO CLÍNICO

Mujer de 55 años, con el antecedente principal de lupus eritematoso sistémico (LES) asociando glomerulonefritis lúpica estadio II, además de tabaquismo activo, sin otros hábitos tóxicos.

Para su clasificación como LES, la paciente presentó un episodio de afectación hematológica en forma de síndrome de Evans, con anemia hemolítica autoinmune (Hb 3,5 g/dL) y trombopenia (18.000) graves, con necesidad de ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos. Para su manejo, se indicaron pulsos de 6-metil-prednisolona, inmunoglobulinas intravenosas y rituximab (dos dosis de 1 g separadas 14 días). La evolución clínica fue muy favorable, recuperándose ambas citopenias. Se procedió al alta médica con dosis decrecientes de esteroides y azatioprina.

Unos 3 meses tras dicho episodio, la paciente reingresa en Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas por fiebre y expectoración hemoptoica. En la analítica de ingreso, se observa la persistencia de datos de actividad del LES, con anticuerpos anti-DNA (+) aunque a títulos bajos, leve consumo de las fracciones C3 y C4 del complemento y sedimento inactivo. Además, asocia elevación de reactantes de fase aguda con una proteína C reactiva (PCR) de 180 mg/dL, siendo los niveles de procalcitonina normales. Para completar el estudio, se realiza una tomografía computarizada torácica (**Figura 1**), en la que se describe una masa de 4.5 cm de eje mayor en segmento apical de lóbulo inferior derecho, sin observarse adenopatías ni otros nódulos pulmonares. Posteriormente, se programa un lavado broncoalveolar en el que se obtiene el aislamiento de *Neisseria meningitidis*, estableciendo el diagnóstico de neumonía necrotizante por dicho microorganismo e iniciando tratamiento antibiótico con levofloxacino. Presentó una buena evolución con desaparición de la fiebre y expectoración hemoptoica, así como descenso de los reactantes de fase aguda.

Durante el seguimiento de la paciente, en una nueva tomografía computarizada torácica de alta resolución (**Figura 2**), se observa un lento crecimiento de la masa, además de un nódulo de 3.5 mm adyacente a la cisura menor, todo ello, junto a un área de engrosamiento pleural basal izquierdo con realce nodular central, no visibles en estudio previo; valorándose, como posibilidades, neumonía de evolución tórpida, linfoma o un cáncer de pulmón. En esta situación, se decide prolongar el tratamiento antibiótico durante 3 semanas y, posteriormente, completar el estudio ambulatorio con PET-TC. Sin embargo, una vez cumplido este periodo, al suspender el tratamiento, reaparece la fiebre y la expectoración hemoptoica, por lo que se decide reingreso.

En las pruebas analíticas al ingreso, se observa de nuevo un aumento PCR con procalcitonina normal, así como niveles de anticuerpos anti-DNA, complemento en rango sin datos de hemólisis. Se completa estudio con el PET-TC, antes mencionado (**Figura 3**), el cual informa del aumento del metabolismo en lóbulo inferior del pulmón derecho, con hallazgos de una lesión tipo pseudomasa.

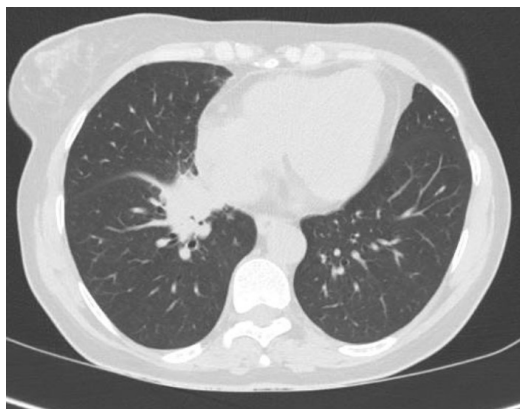


Figura 1. TC torácico con masa de 4.5 cm en segmento apical del lóbulo inferior derecho.

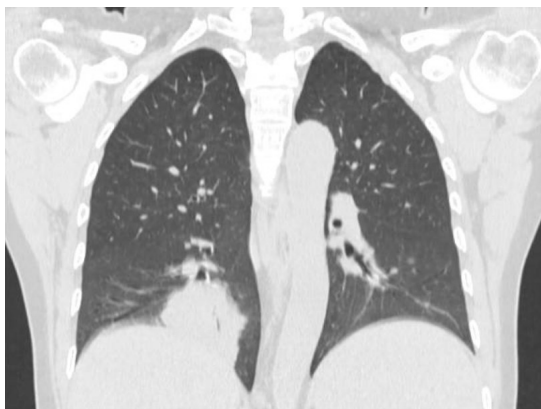


Figura 2. TC torácico con progresión de masa del lóbulo inferior derecho y nódulo de 3.5 mm adyacente a cisura menor.

Además, se identifican numerosos nódulos en el lóbulo inferior izquierdo y segmentos pósterobasales así como una formación con patrón pseudoquístico en los planos anteriores de cabeza femoral en cadera derecha, con halo hipermetabólico y centro hipometabólico. Para filiar estos hallazgos, se realiza una nueva fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar así como una resonancia magnética de la pierna derecha con punción de la lesión en cabeza femoral. El cultivo de ambas muestras obtenidas describe la presencia de bacilos filamentosos ramificados gram positivos que, fueron posteriormente, identificados como *Nocardia farcinica*.

En el antibiograma, la cepa aislada se mostró resistente a cefalosporinas, quinolonas, imipenem y claritromicina; siendo sensible a amoxicilina/clavulánico, amikacina, tetraciclinas y trimetoprim/sulfametoxazol (TMP/SMX).

Ante estos resultados, se solicita un estudio de extensión con resonancia magnética cerebral (**Figura 4**), detectando lesiones supratentoriales en diferentes estadios evolutivos, agudas y subagudas, en probable relación a embolismos sépticos. Con todos estos datos, se llega al diagnóstico final de nocardiosis con afectación pulmonar, muscular y cerebral en paciente con lupus eritematoso sistémico tratado con rituximab.

Para el control de la actividad del LES, se sustituye azatioprina por belimumab subcutáneo, sin haber presentado nuevos brotes. Respecto al tratamiento antibiótico, se indica inicialmente linezolid asociado a TMP/SMX, manteniendo este tratamiento durante las primeras 4 semanas. Bajo dicho tratamiento, la paciente desarrolla una anemia grave (Hb 4 mg/dL), requiriendo ingreso con transfusión de 3 concentrados de hematíes. En las pruebas complementarias solicitadas, presenta datos analíticos discordantes que no explican completamente la producción de la anemia por toxicidad medular por antibioterapia y podría deberse a un mecanismo mixto de toxicidad medular y brote de anemia hemolítica. Si bien, analíticamente, presenta LDH ligeramente elevada, bilirrubina y haptoglobina normales, además de reticulocitos corregidos altos, con una primera medición > 8%. Por todo ello, se decide la administración de inmunoglobulinas intravenosas durante 5 días, con buena tolerancia. Desde el punto de vista antimicrobiano, finalmente, se decide la continuación de la antibioterapia con TMP/SMX, minociclina y amoxicilina/clavulánico.

Finalmente, completando 12 meses de antibioterapia, la paciente presenta una evolución satisfactoria. A nivel clínico, asocia una recuperación completa de la capacidad funcional, sin disnea ni ninguna otra clínica referida.

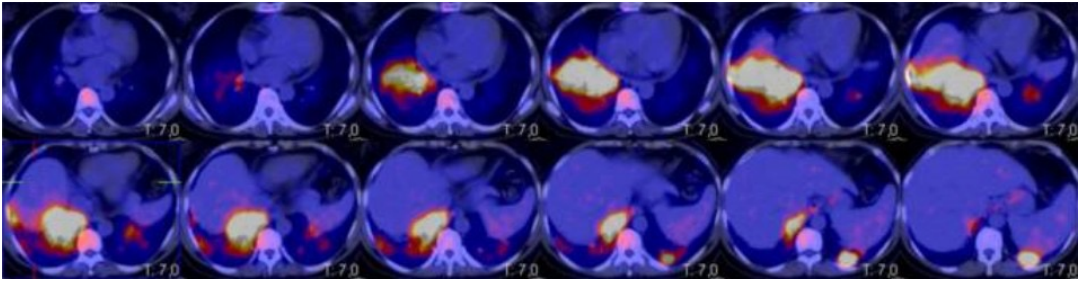


Figura 3. PET-TC con aumento de metabolismo con morfología pseudomasa a nivel de lóbulo inferior derecho + aumento de metabolismo con morfología nodular a nivel de lóbulo inferior izquierdo, segmentos póstero-basales, sobre condensación radiológica a dicho nivel.

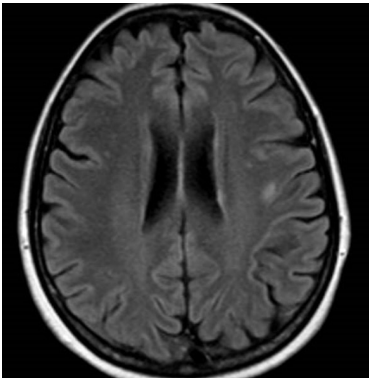


Figura 4. Lesiones isquémicas supratentoriales en diferente estadio evolutivo, agudas y subagudas, posiblemente de origen microembólico séptico.

En pruebas complementarias de control, ha presentado una regresión progresiva de las lesiones cerebrales hasta su completa desaparición al igual que se muestra en el PET-TC con completa resolución del resto de implantes infecciosos.

NOCARDIA

El género *Nocardia* está formado por un grupo de bacterias gram positivas ubicuas en el medio ambiente. Su aislamiento microbiológico aparece, hasta en el 80% de casos, en pacientes inmunocomprometidos, catalogándose como un organismo oportunista. Clínicamente, también se manifiesta de forma diferente en pacientes inmunocomprometidos, mostrando más tendencia a la diseminación, presentar bacteriemia y tener como desenlaces la necesidad de hospitalización y el fallecimiento.¹

Realizando una revisión de la literatura, se han descrito varios casos de pacientes con LES que han presentado infección por *Nocardia* a lo largo de su curso clínico,²⁻⁵ así como casos clínicos asociando esta infección con el uso de rituximab.⁶⁻¹¹

La nocardiosis en pacientes con LES puede presentarse de manera insidiosa y, a menudo, se manifiesta como nocardiosis pulmonar, lo que puede confundirse con otras enfermedades respiratorias comunes. Sin embargo, lo que hace aún más complejo el diagnóstico es cuando la infección se disemina al sistema nervioso central, dando lugar a abscesos cerebrales múltiples. Este tipo de presentación clínica puede pasar desapercibido inicialmente o ser atribuido erróneamente a manifestaciones neurológicas propias del LES, retrasando así el diagnóstico y el tratamiento adecuado.

DISCUSIÓN

Los glucocorticoides constituyen, en muchos casos, la piedra angular del tratamiento de este tipo de infecciones oportunistas, viéndose complementados por otros fármacos inmunosupresores, tanto clásicos como biológicos, con el objetivo de prevenir sus efectos secundarios a largo plazo o reforzar su actividad ante la refractariedad a los mismos.

El continuo desarrollo de nuevas terapias ha permitido ampliar el arsenal terapéutico frente a las enfermedades autoinmunes con nuevos fármacos frente a nuevas dianas. Sin embargo, la experiencia de uso todavía es limitada, y los efectos a largo plazo de estos aún no han terminado de describirse.

En concreto, la asociación entre la creciente familia de fármacos biológicos, en especial rituximab, y enfermedades infecciosas se encuentra bien establecida. Su mecanismo antiCD20 ejerce su acción inmunosupresora humoral mediante el bloqueo de los linfocitos B, provocando una profunda hipogammaglobulinemia que dificulta el control de infecciones. Esta predisposición no solo se genera por este mecanismo directo, ya que el bloqueo de los linfocitos B también provoca una disminución en la activación de linfocitos T, lo que explica cierto grado de inmunodepresión celular y la predisposición a diferentes infecciones oportunistas.¹²

Un reciente estudio ha sugerido que belimumab, un fármaco biológico aprobado para el tratamiento del LES, podría tener un perfil de seguridad más favorable en términos de infecciones graves en comparación con inmunosupresores clásicos como azatioprina, metotrexato o micofenolato.¹³ Esto plantea la posibilidad de que belimumab pueda ser una opción terapéutica preferencial en pacientes con LES y un riesgo incrementado de infecciones, como aquellos tratados en ciclos previos con rituximab o glucocorticoides a altas dosis durante un tiempo prolongado, aunque se requieren más investigaciones para confirmar estos hallazgos.

Hasta la fecha, no se ha reportado ningún caso de *Nocardia* asociado específicamente al tratamiento con belimumab en la literatura médica revisada. Sin embargo, es importante tener en cuenta que la experiencia clínica con este fármaco sigue siendo limitada en comparación con otros agentes inmunosupresores, y la vigilancia continua es esencial para detectar posibles efectos adversos, incluyendo infecciones oportunistas.

CONCLUSIONES

- ⊗ Las infecciones oportunistas representan un desafío clínico cada vez más relevante en pacientes con enfermedades autoinmunes, ya que estos individuos tienen especial propensión a presentar diversas patologías infecciosas tanto por su enfermedad de base como por los tratamientos inmunodepresores empleados.
- ⊗ La infección por *Nocardia* en pacientes con LES representa un desafío diagnóstico y terapéutico, especialmente cuando se presenta con complicaciones neurológicas graves.
- ⊗ La elección del tratamiento inmunosupresor adecuado en estos pacientes debe tener en cuenta, no solo la eficacia en el control de la enfermedad autoinmune, sino también el perfil de seguridad en términos de riesgo de infecciones.
- ⊗ Aunque belimumab podría representar una opción prometedora en este sentido, se necesita más investigación para respaldar su uso en este contexto clínico específico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Steinbrink J, Leavens J, Kauffman CA, Miceli MH. Manifestations and outcomes of nocardia infections: Comparison of immunocompromised and nonimmunocompromised adult patients. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Oct;97(40):e12436.
2. Terebelo S, Sharif S, Chaudhry ZA, Ginzler E. Disseminated nocardiosis in an immunosuppressed patient with systemic lupus erythematosus and neuromyelitis optica spectrum disorder. *Lupus*. 2021 Feb;30(2):347-351.
3. Yagi R, Ooi Y, Nonoguchi N, Wanibuchi M. Brain abscess caused by *Nocardia thailandica* infection in systemic lupus erythematosus patient with steroid therapy. *Surg Neurol Int*. 2022 Apr 8;13:126.
4. Li Z, Li D, Lv P, Liu J. Brain Abscess Due to *Nocardia* in a Patient With Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol*. 2022 Apr;49(4):432-433.
5. Harris L, Raducanu I, Low HL. Treatment of Nocardial Brain Abscess in a Patient With Systemic Lupus Erythematosus and Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: Case Report and a Review of the Literature. *Cureus*. 2021 Aug 27;13(8):e17498.
6. Kelesoglu Dincer AB, Sezer S, Yayla ME, Kinikli G. Disseminated Nocardiosis with Ocular Involvement in a Patient with Anca-associated Vasculitis. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2022 Dec;32(12):SS149-SS150.
7. Horino T, Inotani S, Ohnishi H, Komori M, Terada Y. Pulmonary *Nocardia concava* infection in a patient with mantle cell lymphoma receiving bortezomib and rituximab. *Lancet Infect Dis*. 2022 Oct;22(10):1511.
8. Yiğit D, Balta İ, Yiğit H, Ekşioğlu HM. Nocardiosis in a patient with pemphigus foliaceus treated with rituximab. *Dermatol Ther*. 2021 Jan;34(1):e14601.
9. Ngiu CS, Said MS, Periyasamy P, Low SF. Nocardiosis in a patient with rheumatoid arthritis treated with rituximab and a summary of reported cases. *BMJ Case Rep*. 2010 Sep 29;2010:bcr1120092421.
10. Flohr TR, Sifri CD, Brayman KL, Hagspiel KD, Sawyer RG, Pruett TL, Bonatti HJ. Nocardiosis in a renal transplant recipient following rituximab preconditioning. *Ups J Med Sci*. 2009;114(1):62-4.
11. Kundranda MN, Spiro TP, Muslimani A, Gopalakrishna KV, Melaragno MJ, Daw HA. Cerebral nocardiosis in a patient with NHL treated with rituximab. *Am J Hematol*. 2007 Nov;82(11):1033-4.
12. Barnettler S, Ong MS, Farmer JR, Choi H, Walter J. Association of Immunoglobulin Levels, Infectious Risk, and Mortality With Rituximab and Hypogammaglobulinemia. *JAMAN et wOpen*. 2018 Nov2; 1(7): e184169. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.4169.
13. Materne E, Choi H, Zhou B, Costenbader KH, Zhang Y, Jorge A. Comparative Risks of Infection With Belimumab Versus Oral Immunosuppressants in Patients With Nonrenal Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2023 Nov;75(11):1994-2002.

b. Infección vírica

LA IMPORTANCIA DE CONSIDERAR UN ORIGEN INFECCIOSO ANTE CUADROS NEUROLÓGICOS EN PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS

Boto Martínez R., García Domínguez J.M., Valerio Minero M., Muñoz García P.

Palabras clave: inmunodepresión, virus JC, leucoencefalopatía multifocal progresiva.

PRESENTACIÓN

Presentamos un caso clínico que, aunque impresiona en un inicio de causa vascular, se desarrolla en una paciente con enfermedad autoinmune de base y uso de fármacos inmunosupresores, por lo que es necesario replantear un origen infeccioso.

Las infecciones virales suponen un reto diagnóstico debido a la variedad de cuadros clínicos a los que se pueden asociar y al requerimiento de pruebas moleculares para confirmarlas, muchas de estas sólo disponibles en laboratorios nacionales de referencia.

CASO CLÍNICO

Mujer de 67 años con antecedentes relevantes de brote de anemia hemolítica autoinmune, en diciembre de 2016 (tratada inicialmente con prednisona 90 mg/24h, transfusiones de hematíes y bolos de ciclofosfamida 600 mg. Dada de alta con pauta descendente de corticoides y ciclofosfamida 2 mg/Kg hasta recaída, iniciándose entonces 4 dosis de rituximab 175 mg/m², con buena respuesta). Leucopenia progresiva inmune con baches de neutropenia severa con recuperación espontánea y síndrome nefrótico con glomerulonefritis de cambios mínimos. Sospecha de lupus eritematoso sistémico con afectación hematológica y renal (ANA positivos 1/160). Tratamiento de mantenimiento con prednisona 20 mg.

La paciente acudió, el 3 de mayo de 2019, a Urgencias del Hospital General Universitario Gregorio Marañón por un cuadro subagudo de dos semanas de evolución consistente en torpeza en miembro superior izquierdo y dificultad en la articulación del lenguaje.

TC craneal simple, sin alteraciones agudas. Se sospechó cuadro vascular compatible con síndrome lacunar, iniciándose antiagregación con ácido acetilsalicílico 100 mg.

Dos semanas después, la paciente ingresó a cargo de Medicina Interna, por rebrote de anemia hemolítica tras 12 años de remisión, asociando leucopenia severa (900 leucocitos) con agranulocitosis. Se realizó biopsia de médula ósea descartando malignidad.

Se administraron bolos de dexametasona 40 mg/día intravenoso durante cuatro días, con posterior descenso a prednisona 30 mg/día vía oral. Durante el ingreso, presentó bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* tratada con ciprofloxacino 500 mg/12h. Ante la buena evolución, se procedió al alta médica, manteniendo corticoterapia con prednisona 30 mg diaria y profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol 160/800 mg, tres días a la semana.

El 4 de junio del mismo año, volvió a acudir a Urgencias por empeoramiento del déficit neurológico previo, con pérdida de fuerza de miembros izquierdos, condicionando la deambulación y dificultad en la articulación del lenguaje. Se realizó un TC craneal, con hallazgo de lesión hipodensa en sustancia

blanca subcortical derecha, no existente en imagen previa, que se informó como secuelas cicatri- ciales de ictus isquémico. Ante cuadro progresivo de debilidad de miembro superior izquierdo, con alteración del lenguaje y nueva lesión en imagen, se decidió ingreso hospitalario.

Al ingreso en la planta de Neurología, se exploró a la paciente encontrándose bradilalia con disartria moderada, paresia facial izquierda supranuclear sin alteraciones de resto de pares craneales, plejía de miembro superior izquierdo con espasticidad, paresia de miembro inferior izquierdo, reflejos exal- tados bilateralmente con reflejo cutáneo plantar extensor izquierdo, hipoalgesia e hipopalestesia en miembros izquierdos, sin signos de liberación frontal ni dismetría.

En este punto, considerando el hecho de que se trataba de una paciente con tratamiento immuno- supresor, neutropenia y cuadro progresivo de afectación hemisférica derecha con lesión hipodensa de nueva aparición en la neuroimagen, se planteó como posibilidades diagnósticas: una infección oportunista, la etiología neoplásica y, menos probable, una causa desmielinizante de tipo NMOSD (Trastorno de Espectro Neuromielitis Óptica) o MOGAD (Enfermedad Asociada a Anticuerpos contra la Glicoproteína de Mielina del Oligodendrocito).

En la RMN craneal, se encontró afectación hemisférica bilateral y asimétrica, principalmente de sustancia blanca yuxtacortical y subcortical en región frontal y occipital bilateral, y afectación talámica derecha y de protuberancia. Desde el punto de vista de la imagen, los hallazgos eran compatibles con una leuco- malacia extensa, a valorar origen infeccioso, si bien no se podían excluir otras entidades. (Figura 1 y 2)

La punción lumbar revela líquido cefalorraquídeo (LCR) claro, con presión de apertura normal y bioquí- mica anodina (sin leucocitos ni proteinorraquia, no consumo de glucosa). El LCR se envió a estudio mi- crobiológico. Se realizó una PCR multiplex (*FilmArray*®) que fue negativa, PCR específica de herpesvirus, negativa, con cultivo de bacterias, micobacterias y hongos, negativos, PCR de *M. tuberculosis*, negativa, VDRL negativo, tinción de tinta china y antígeno de *Cryptococcus* negativos. Además, se realizó serología para VIH que fue negativa, antígeno de *Aspergillus* y *Cryptococcus* negativos en suero. Quantiferón TB, negativo y PCR de Citomegalovirus en sangre, negativa.

Finalmente, la muestra de LCR se envió al Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, donde se realizó la PCR de poliomavirus que fue negativa para virus BK y positiva para virus JC (177 copias de genoma por mililitro).

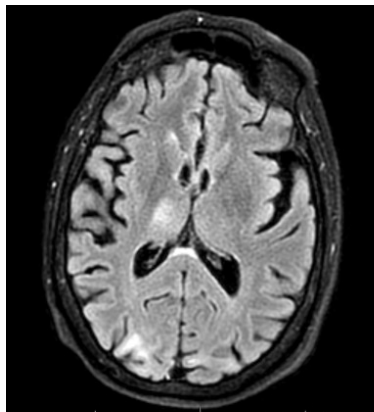


Figura 1. Resonancia magnética craneal. Lesiones de predominio yuxta-subcortical en región occipital bilateral, sin efecto masa asociada lesiones hiperintensas en protuberancia.

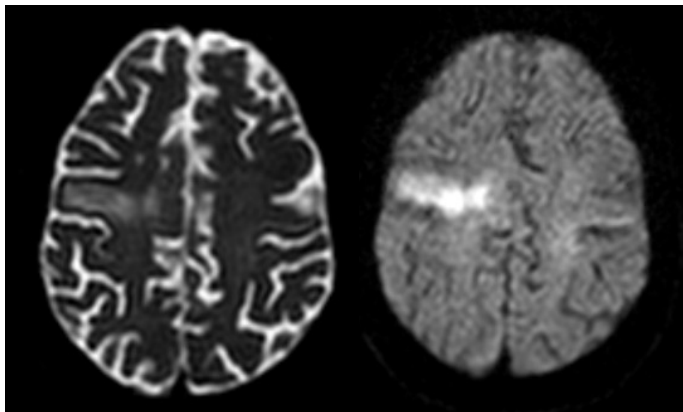


Figura 2. Resonancia magnética craneal, secuencia de difusión. Lesiones en sustancia blanca del lóbulo frontal derecho, fundamentalmente del giro precentral y frontal superior, con hiperseñal en el estudio de difusión.

3. INFECCIÓN EN PACIENTE PORTADOR DE ENFERMEDAD AUTOINMUNE

Por lo tanto, se trataba de una paciente inmunodeprimida con clínica neurológica subaguda y empeoramiento progresivo, con hallazgos en imagen compatibles con leucoencefalopatía multifocal progresiva, confirmando el diagnóstico de virus JC por PCR de LCR.

Durante su estancia en el hospital, la paciente presentó empeoramiento diario con marcada progresión de disartria hasta presentar habla ininteligible, espasticidad más marcada y afectación cortical progresiva en forma de aparición de mioclonías reactivas en extremidades superiores.

Se planteó iniciar pembrolizumab como uso compasivo en un intento de evitar la progresión. Antes de iniciarlo, se consensuó con los hematólogos, ante posible reacción adversa de anemia hemolítica autoinmune. Se administró una primera dosis, con posterior reacción febril sin aislamientos microbiológicos, iniciándose antibioterapia empírica con levofloxacino 500 mg que poco después, fue retirado. Tras unos días, la paciente presentó nuevo brote de anemia hemolítica autoinmune. Se decidió, junto a familiares, suspender pembrolizumab ante la mala evolución y el empeoramiento neurológico persistente (disminución del nivel de conciencia con escasa respuesta a estímulos, persistencia de mioclonías a pesar de levetiracetam 500 mg/12h y paresia severa de miembros izquierdos con espasticidad que no mejoró tras inyección de toxina botulínica). Se contactó con la Unidad de Cuidados Paliativos y se trasladó a la paciente a centro adscrito para continuar los cuidados, donde falleció a las pocas semanas.

LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA

La **leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)** es una enfermedad del sistema nervioso central caracterizada por la destrucción de oligodendrocitos por el virus John Cunningham (JC), generando desmielinización secundaria.

El **virus JC** es un virus de ADN de doble cadena, perteneciente a la familia de los poliomavirus.¹ Este virus presenta tropismo por varios tejidos, entre ellos el tejido amigdalario, siendo considerado éste el sitio inicial de infección tras transmisión por vía inhalatoria. Asimismo, puede quedar latente en otros tejidos como células sanguíneas, riñón y médula ósea.^{2,3} No se conoce el mecanismo por el cual infecta al sistema nervioso, considerando dos teorías posibles: el virus solo infecta este tejido en situaciones de alteración del sistema inmune o bien permanece como infección latente durante años, dando la cara cuando se produce inmunodepresión.²

La prevalencia de población adulta con anticuerpos contra el virus JC es amplia (hasta el 80% a nivel mundial),¹ sin embargo, la LMP es raramente diagnosticada. La hipótesis reside en que la primoinfección con el virus JC sucede antes de la adolescencia, sin causar enfermedad clínica. La mayoría de los casos diagnosticados de LMP se presentan en pacientes con infección por VIH (80% de los casos, con una prevalencia de 1-10% en SIDA),^{1,4} en segundo lugar, se encuentran los pacientes trasplantados y los inmunosuprimidos con terapia inmunomoduladora. Con respecto a estos últimos, el más estudiado es natalizumab en esclerosis múltiple o enfermedad de Crohn, aunque también se han descrito en relación a rituximab y ciclofosfamida² (destacamos estos fármacos por haberlos recibido nuestra paciente), varios de ellos en enfermedades reumatológicas como lupus eritematoso sistémico (LES) o artritis reumatoide.

El tiempo de latencia, desde el inicio de los tratamientos inmunomoduladores hasta el debut de LMP, es muy variable. En un estudio de cohorte retrospectiva⁵ se han objetivado tiempos tan dispares como 1 año con natalizumab en esclerosis múltiple, a 10 años tras trasplante de células hematopoyéticas. Este mismo estudio considera que los factores de riesgo relacionados con LMP son múltiples y superpuestos, incluyendo no solo a pacientes con VIH, que han sido los más estudiados históricamente, si no también a pacientes con enfermedades reumatológicas que han recibido uno o más tratamientos inmunosupresores.

En los pacientes con LES, patología sospechada en nuestra paciente, se ha propuesto que el riesgo de LMP no se debe únicamente a la medicación inmunosupresora, ya que se ha descrito en pacientes con dosis mínimas de corticoides o incluso sin medicación, por lo que la propia enfermedad debe suponer riesgo por sí misma. La incidencia de LMP en esta enfermedad, según revisión sistemática de la literatura, es de 1-2.4 por 100.000 personas/año.⁶ En varios casos publicados, los pacientes estaban con dosis

inmunosupresoras bajas (<15 mg al día de corticoides) o sin tratamiento inmunosupresor en los 6 meses previos a desarrollar clínica compatible con LMP. En dicha revisión no se encontró una clara relación entre la dosis o duración del tratamiento inmunodepresor y el desarrollo de LMP.

El diagnóstico de LMP requiere de un contexto clínico compatible, estudios de imagen y de laboratorio.

En cuanto a presentación clínica, la LMP se caracteriza por un conjunto de síntomas secundarios a la destrucción de la sustancia blanca subcortical. La triada típica¹ incluye rápido deterioro de funciones visual, motora y cognitiva, siendo las alteraciones motoras el principal motivo de consulta. Pueden producirse también trastornos comportamentales, déficits sensitivos, trastornos del lenguaje, ataxia apendicular... hasta en menor medida crisis epilépticas.³ En el caso de nuestra paciente, el predominio clínico fue motor, asociándose una importante alteración del lenguaje en forma de disartria y alteraciones sensitivas; no presentó trastornos visuales ni cognitivos. Lo más frecuente es un comienzo subagudo, si bien puede darse un comienzo brusco sobre todo en relación con defecto campimétrico visual o paresia motora de miembros.⁴

El curso de la enfermedad es rápido, con resultado fatal en meses en casi la totalidad de enfermos si el paciente persiste inmunocomprometido.² El promedio de supervivencia es entre 1 mes a 1 año⁴ desde el comienzo de los síntomas.

DISCUSIÓN

La inmunodepresión, ya sea por una enfermedad o de origen iatrogénico, predispone a un mayor riesgo de adquirir infecciones.

¿Cuándo sospechar una LMP? Ante un paciente inmunodeprimido con sintomatología neurológica multifocal subaguda y progresiva, siempre teniendo en cuenta que habrá que descartar otras etiologías durante el estudio.

El paso lógico, ante una sospecha de LMP es la realización de pruebas de imagen. En TC craneal, son típicas las lesiones multifocales que no captan contraste; en el caso de lesiones pequeñas o recientes, pueden no encontrarse alteraciones.⁴ La RMN es mucho más sensible, con hallazgos de lesiones hipointensas en secuencias T1 e hiperintensas en T2 y FLAIR, sin realce con contraste, ni edema o efecto masa asociado, de localización múltiple afectando de forma bilateral.^{2,3}

La determinación de anticuerpos contra el virus JC en suero no es útil, ya que gran parte de la población mundial presenta estos anticuerpos. El estudio debe centrarse en la amplificación del ADN del virus mediante PCR en muestras de líquido cefalorraquídeo. La ausencia de ADN de este virus en pacientes sintomáticos no excluye la presencia de LMP,¹ y se recomienda, en estos casos, repetir una nueva punción lumbar.

Para completar el diagnóstico, se puede proceder a una biopsia cerebral que demuestre desmielinización multifocal, astrocitos con núcleos lobulados irregulares y oligodendrocitos con núcleos hiper cromáticos alargados.³ Al microscopio electrónico, se pueden observar inclusiones con cuerpos virales en los núcleos de los oligodendrocitos.⁷ El estudio anatómo-patológico es el único diagnóstico de certeza, aunque no se suele llegar a él en la práctica clínica habitual. Se acepta un diagnóstico basado en sintomatología, neuroimagen y PCR positiva.

Es necesario descartar otras enfermedades más probables. En el caso de un paciente con SIDA y síntomas neurológicos, la opción más frecuente es la toxoplasmosis cerebral, en la cual se verían lesiones con captación de contraste en anillo y efecto masa. Otra posibilidad a tener en cuenta es el linfoma cerebral primario, también con captación de contraste de lesiones focales. Además, otras entidades infecciosas pueden dar una clínica similar a la LMP como el Citomegalovirus o la tuberculosis del sistema nervioso central. Por ello, siempre es recomendable realizar un estudio microbiológico completo. En el caso de nuestra paciente, aunque la imagen inicial no era sugestiva de estas patologías, se realizó serología de *Toxoplasma* (IgG e IgM), PCR de CMV en sangre y Quantiferon TB, con resultados negativos.

3. INFECCIÓN EN PACIENTE PORTADOR DE ENFERMEDAD AUTOINMUNE

En pacientes con infección por el virus JC asintomáticos, no es necesario el tratamiento.¹ En cambio, en caso de pacientes con LMP establecida, es necesario el inicio de tratamiento de forma temprana, ya que el pronóstico, en caso contrario, es nefasto (muerte en promedio 3.5 meses a partir del diagnóstico).

En caso de pacientes VIH, la terapia antirretroviral aumenta la supervivencia de forma general al conseguir incrementar el recuento de linfocitos CD4 aunque, en ocasiones, se produce progresión clínica y radiológica en el contexto del "síndrome de reconstitución inmune". La mayoría de pacientes con LMP que han presentado supervivencias más largas son aquellos infectados por VIH que han sido tratados con antiretrovirales.⁵

El desarrollo de una terapia antiviral específica contra el virus JC está en proceso. Los ensayos clínicos más avanzados han sido con arabinósido de citosina e interferón alfa, con poca eficacia.⁸ En aquellos casos en los que la administración de anticuerpos monoclonales ha sido el desencadenante de la enfermedad, la plasmaféresis ha demostrado detener la progresión clínica en algunos pacientes.⁷

En varios artículos publicados en la literatura,⁹⁻¹¹ se describe mejoría clínica y estabilización radiológica tras pembrolizumab, anti-PD1. El más destacado es un artículo de 2019, publicado en *The New England Journal of Medicine*,¹² que recoge ocho casos de pacientes con LMP objetivando mejoría clínica o estabilización en cinco de ellos tras este tratamiento. La hipótesis reside en la expresión de PD-1 en células T presentes en lesiones activas de LMP y en linfocitos en líquido cefalorraquídeo y sangre, así como expresión de PD-L1 en macrófagos, por lo que la vía PD-1-PD-L1 debe jugar un papel importante en la patogénesis de la LMP. En consecuencia, se conseguiría incrementar la actividad de linfocitos CD4 y CD8 contra el virus JC y reducir así la carga viral.

Todavía es necesario realizar más estudios para determinar dosis exactas de pembrolizumab y crear una guía de manejo terapéutico, así como estudiar la eficacia de otros fármacos. Se trata de un tratamiento aún experimental y existen riesgos asociados, especialmente en esta paciente el riesgo de hiperactivación del sistema inmune, dados sus antecedentes. No obstante, valorando balance riesgo-beneficio, ante enfermedad con pronóstico fatal sin otra opción terapéutica, se decidió ofertar a nuestra paciente, junto con sus familiares y resto de especialidades involucradas. Desgraciadamente, en nuestro caso, no se pudo demostrar la eficacia de este fármaco al presentar un nuevo brote de anemia hemolítica secundaria al tratamiento y cada vez mayor empeoramiento clínico, por lo que se decidió priorizar el confort de la paciente y abandonar tras una única dosis.

CONCLUSIONES

- ✱ La inmunodepresión, ya sea por una enfermedad o de origen iatrogénico, predispone a un mayor riesgo de adquirir infecciones.
- ✱ La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es una enfermedad del sistema nervioso central caracterizada por la destrucción de oligodendrocitos por el virus JC, generando desmielinización secundaria.
- ✱ La mayoría de los casos diagnosticados de LMP se presentan en pacientes con infección por VIH (80% de los casos, con una prevalencia de 1-10% en SIDA).¹⁴ En segundo lugar se encuentran los pacientes trasplantados y los inmunosuprimidos con terapia inmunomoduladora.
- ✱ El curso de la enfermedad es rápido, con resultado fatal en meses en casi la totalidad de enfermos, si el paciente persiste inmunocomprometido.²
- ✱ Pembrolizumab es un anti-PD1 que ha demostrado mejoría clínica y estabilización radiológica pero es necesario realizar más estudios para determinar dosis exactas y crear una guía de manejo terapéutico, así como estudiar la eficacia de otros fármacos.
- ✱ Es importante no olvidar el manejo sintomático y de soporte para estos pacientes, con la participación de un equipo multidisciplinar, así como proporcionar apoyo a los familiares ante situación de mal pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cedeno F, Penalva de Oliveira AC, Vidal JE, Trujillo JR. Virus neurotrópicos: el virus JC y la leucoencefalopatía multifocal progresiva. *Rev Mex Neurociru*. 2006; 7(1): 46-54.
2. Weissert R. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *J. Neuroimmunol*. 2011; 231(1-2): 73-77.
3. Cáceres JD, Zúñiga G, Vega OV, Amaya SE. Leucoencefalopatía multifocal progresiva: enfermedad grave en el paciente inmunosuprimido. Reporte de caso. *Neurol Colomb*. 2022; 38(4).
4. Gómez MB, Pérez MT, Rodríguez MA, Girón JA. Leucoencefalopatía multifocal progresiva: desde el origen a 2008. *Semin Fund Esp Reumatol*. 2009; 10(3): 91-99.
5. Anand P, Hotan GC, Vogel A, Venna N, Mateen FJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm*. 2019; 6(6): e618.
6. Henegar CE, Eudy AM, Kharat V, Hill DD. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic literature review. *Lupus*. 2016; 25(6): 617-626.
7. Smolle E, Trojan A. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy – A Case Report and Review of the Literature. *In Vivo*. 2014; 28(5): 941-948.
8. Clifford DB. Progressive multifocal leukoencephalopathy therapy. *J. Neurovirol*. 2015; 21: 632-636.
9. Beudel M, Rovekamp F, van de Beek D, Brouwer M. Single-Dose Pembrolizumab Treatment for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021; 8e: 1021.
10. Volk T, Warnatz K, Marks R et al. Pembrolizumab for treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy in primary immunodeficiency and/or hematologic malignancy: a case series of five patients. *J Neurol*. 2022; 269: 973-981.
11. Lan TY, Chen YS, Cheng CF. Progressive multifocal leukoencephalopathy in systemic lupus erythematosus managed with pembrolizumab: A case report with literature review. *Lupus*. 2021; 30(11): 1849-1855.
12. Cortese I, Muranski P, Enose-Akahata Y, Ha SK. Pembrolizumab Treatment for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *NEJM*. 2019; 380(17): 1597-1605.

c. Infección múltiple

UNA COMBINACIÓN FATAL

García-Bravo J.A., Hidalgo Jiménez A., Martínez Marcos F.J.

Palabras clave: enfermedad de Crohn, aspergilosis pulmonar, nocardiosis pulmonar.

PRESENTACIÓN

Presentamos el caso de un joven con enfermedad de Crohn (EC) ileal inmunosuprimido, quien desarrolló una infección pulmonar grave y progresiva con complicaciones intestinales. A pesar de las intervenciones y ajustes en la terapia antimicrobiana tras aislar *Aspergillus fumigatus* en las muestras respiratorias, el paciente experimentó un deterioro clínico constante que resultó en su fallecimiento. *Post mortem* se identificó *Nocardia nova* en el cultivo respiratorio, lo que reveló una coinfección por Aspergilosis pulmonar y Nocardiosis pulmonar.

Este caso ilustra las dificultades de manejar infecciones en pacientes inmunodeprimidos y la necesidad de estrategias de diagnóstico y tratamiento más efectivas. Además, discutimos las características de ambas entidades clínicas y realizamos una revisión de la literatura recopilando un total de 26 casos (que abarcan desde 1984 hasta 2024) sobre coinfecciones que involucran especies de *Aspergillus* y *Nocardia*.

CASO CLÍNICO

Se trata de un varón de 28 años diagnosticado de enfermedad de Crohn ileal, en 2006, quien inicialmente respondió bien al tratamiento con corticoides. Sin embargo, experimentó brotes recurrentes, lo que llevó a la introducción de azatioprina y, posteriormente, infliximab. En 2014, abandonó el tratamiento con infliximab debido a mejoría clínica pero, en 2015, presentó un nuevo episodio de actividad inflamatoria, resultando en una estenosis ileal distal. Se resolvió con corticoterapia intravenosa, quedando pendiente de cirugía. Tras completar la pauta de corticoides, inició tratamiento de mantenimiento con mesalazina, azatioprina e infliximab.

Después de un año de tratamiento, acudió a Urgencias con síntomas respiratorios de dos semanas de evolución asociados a picos febriles. La exploración física reveló una saturación de oxígeno del 87% (respirando a aire ambiente), crepitantes gruesos en ambos hemitórax, predominando en la base izquierda, y roncus aislados. En la radiografía de tórax, se observaron consolidaciones parenquimatosas y un posible absceso pulmonar (**Figura 1**). En la analítica, destacaba leucocitosis (leucocitos 23000 mm³ con neutrofilia), hemoglobina 10.8 g/dL y elevación de la proteína C reactiva (PCR) de 381 mg/L. La antigenuria para *Legionella* y Neumococo fue negativa.

Ante la sospecha de neumonía bilateral necrotizante con absceso pulmonar en un paciente inmunodeprimido, ingresó en planta. Se suspendió el tratamiento inmunosupresor y se inició metilprednisolona intravenosa y antibioterapia empírica con gentamicina, meropenem y linezolid.

Una vez hospitalizado, se solicitó una analítica general que incluía serologías de VIH y para microorganismos atípicos causantes de neumonía, resultando negativas. Se llevó a cabo la extracción de hemocultivos y la obtención de muestras de esputo. Se realizó una fibrobroncoscopia con broncoaspirado (BAS) y lavado broncoalveolar (BAL), enviándose muestras para estudio microbiológico, incluyendo la determinación de galactomanano.

Evolutivamente, el paciente presentó un deterioro significativo desde el punto de vista respiratorio, junto a un aumento de reactantes de fase aguda en la analítica y una radiografía de tórax de control en la que se observaban infiltrados bilaterales cavitados y gran dilatación de asas de intestino delgado. A pesar de la persistencia de resultados negativos en las pruebas microbiológicas, ante el cuadro clínico y los antecedentes del paciente, se decidió añadir al tratamiento anfotericina B liposomal.

En los días posteriores, se objetivó la presencia de *Aspergillus fumigatus* en cultivo de esputo y cultivos de material de BAS y BAL; además de positividad para el galactomanano, en suero y en BAL (1.29 U/ml y 4.4 UI/ml, respectivamente). La inmunofluorescencia indirecta para detección de *P. jirovecii*, tinción de Ziehl y cultivo de micobacterias, fueron negativos. Por lo que, se modificó antibioterapia a meropenem, caspofungina y voriconazol. Inicialmente, el paciente mejoró y se extrajeron nuevas muestras de sangre, orina y esputo para cultivo.

En los días posteriores, se realizó un TC toraco-abdominal (**Figura 2**) en el que se objetivaba un patrón de árbol en brote en campos superiores, con presencia de múltiples consolidaciones pulmonares bilateral en todos los lóbulos, la mayor parte de ellas, cavitadas, con necrosis parcial y halo de vidrio deslustrado circundante; hallazgos compatibles con neumonía necrotizante. Además, datos de actividad inflamatoria aguda en íleo preterminal, que condicionaba una estenosis y obstrucción completa del intestino delgado anterógrado, con presencia de fístula íleo-ileal. Dada la situación del paciente, no era posible optimizar el tratamiento inmunosupresor y, en las horas siguientes presentó una complicación grave con necrosis intestinal y rectorragia masiva, precisando traslado a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y cirugía urgente, en la que se realizó una resección intestinal e ileostomía. Tras varios días de estancia en UCI, el paciente evolucionó desfavorablemente. Presentó empeoramiento de las lesiones pulmonares en las pruebas de imagen seriadas, con galactomanano persistentemente positivo, y complicaciones intestinales graves en relación con el brote de Crohn. Finalmente, el paciente falleció. No se realizó necropsia, pero *post mortem* se identificó crecimiento de *Nocardia nova* en muestras respiratorias que estaban en incubación en medio Löwenstein-Jensen para micobacterias (a las tres semanas desde la toma de las muestras).



Figura 1. Radiografía tórax: consolidaciones parenquimatosas paracardiales derechas, con una masa cavitada de paredes gruesas y nivel hidroaéreo en su interior en lóbulo inferior izquierdo, compatible con neumonía bilateral necrotizante.



Figura 2. TC de tórax c/c: patrón de árbol en brote en campos superiores, con presencia de múltiples consolidaciones pulmonares bilaterales en todos los lóbulos, la mayor parte de ellas cavitadas, con necrosis parcial y halo de vidrio deslustrado circundante.

ASPERGILLUS Y NOCARDIA

Aspergillus es un hongo filamentosos de distribución ubicua en la naturaleza y la inhalación de los conidios es un evento común. Sin embargo, la invasión de tejido es menos frecuente y ocurre con mayor frecuencia en el paciente inmunodeprimido. Las especies más comúnmente implicadas en infecciones en el ser humano son *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus* y *A. niger*.¹

Entre los factores de riesgo que predisponen a la aparición de la aspergilosis invasiva, encontramos: neutropenia grave prolongada (trasplantes de progenitores hematopoyéticos alogénicos), situaciones que condicionen una respuesta inmune celular alterada (Inmunodeficiencias hereditarias), uso de corticoides sistémicos y/o fármacos inmunosupresores (como es el caso de nuestro paciente), receptores de trasplante de órgano sólido (TOS), enfermedad pulmonar obstructiva crónica en tratamiento con corticoides, ingreso en la UCI y la existencia de hepatopatía/cirrosis, coinfección con ciertas infecciones virales (gripe, infección por SARS-CoV-2) o enfermedad inflamatoria intestinal.¹

La incidencia de aspergilosis se ha incrementado en los últimos años, en relación con el aumento de supervivencia de la población inmunodeprimida, secundario al avance en las terapias contra el cáncer o el desarrollo de nuevos agentes inmunoterápicos. Sin embargo, el diagnóstico de aspergilosis es dificultoso debido al riesgo de colonización de la vía aérea y al bajo valor predictivo positivo del cultivo de esputo. Por este motivo, se han elaborado escalas, como el Guinea Score, para ayudar a su interpretación.² Además, la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer y el Grupo de Estudio de Micosis elaboró una serie de recomendaciones (posteriormente actualizadas) que clasifican la infección en posible, probable o probada; teniendo en cuenta criterios relacionados con la inmunidad del huésped, la presentación clínico-radiológica y la evidencia microbiológica.³

Si se confirma el diagnóstico, se recomienda como terapia inicial el voriconazol, aunque se puede valorar el uso de isavuconazol por tener menos interacciones farmacológicas.⁴ En pacientes con enfermedad grave, puede considerarse la combinación de voriconazol con una equinocandina, sobre todo, en pacientes con neoplasia hematológica y/o neutropenia. Sin embargo, algunos autores prefieren la monoterapia con voriconazol por la ausencia de datos definitivos. La evidencia más sólida para la terapia combinada proviene de un gran ensayo aleatorio que evaluó la seguridad y eficacia de seis semanas de voriconazol con o sin anidulafungina para el tratamiento de la aspergilosis invasiva en pacientes con neoplasias malignas hematológicas y/o TPH. Los resultados mostraron una tendencia hacia una mayor supervivencia con la combinación de ambos fármacos en comparación con la monoterapia con voriconazol, con una mortalidad a las seis semanas del 19,3 % frente al 27,5% respectivamente.⁵

El género **Nocardia** comprende un grupo de bacterias filamentosas, ramificadas, grampositivas, aerobias, ácido alcohol-resistentes, sin cápsula y de crecimiento intracelular facultativo. Presenta distribución ubicua, siendo los principales mecanismos de transmisión la inhalación y la inoculación directa en la piel.

Las infecciones por *Nocardia* suelen considerarse infecciones oportunistas. Aproximadamente, dos tercios de las nocardiosis ocurren en personas inmunocomprometidas, particularmente, en aquellas con depresión de la inmunidad celular (VIH, TOS o tratamiento con inmunosupresiones; como es el caso de nuestro paciente). Suelen tener un curso subagudo y los pulmones son el sitio principal de infección en aproximadamente el 80% de los casos en personas inmunodeprimidas. La TC de tórax con frecuencia muestra lesiones nodulares que pueden cavitarse.^{6,7}

Nocardia puede presentar un crecimiento lento, pudiendo necesitar una incubación prolongada de hasta tres semanas, como ocurrió en nuestro caso. Por lo que es importante tener en cuenta los factores de riesgos y los antecedentes del paciente para su diagnóstico porque, ante una alta sospecha clínica, sería necesario mantener los cultivos más tiempo de lo habitual. Además, es importante identificar la especie porque permite orientar la elección del tratamiento. Puede llevarse a cabo mediante MALDI-TOF o PCR y secuenciación del ARNr 16S.⁸

Por otra parte, es altamente recomendable practicar un antibiograma porque la sensibilidad varía según la especie. En la mayoría de los estudios, los aislados de *N. nova* (presente en nuestro paciente) han sido susceptibles a TMP-SMX, cefalosporinas de tercera generación y claritromicina. Sin embargo, una revi-

sión informó un 53% de resistencia tanto a TMP-SMX como a las cefalosporinas de tercera generación. La mayoría de los aislados son susceptibles imipenem y amikacina.^{9,10} El tratamiento de elección para nocardiosis pulmonar es trimetoprim 160 mg/ sulfametoxazol 800 mg, cuatro veces al día durante un año.

DISCUSIÓN

La EC, una entidad inflamatoria intestinal crónica de etiología compleja, conlleva consigo una serie de desafíos médicos significativos. Dicha patología se asocia con una respuesta inmunológica alterada que, en muchos casos, requiere tratamientos inmunosupresores para su control. Esta inmunosupresión inducida, si bien es esencial para mitigar la inflamación intestinal, establece un terreno propicio para el desarrollo de infecciones, tanto comunitarias como oportunistas. Esta susceptibilidad incrementada a infecciones, puede tener consecuencias significativas en la morbimortalidad y plantea un riesgo potencialmente grave para la salud de estos pacientes.

Los fármacos inmunosupresores, especialmente los agentes biológicos, han mejorado el curso y pronóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal, pero también aumentan el riesgo de infecciones, tanto por microorganismos convencionales como por oportunistas.

La nocardiosis pulmonar y la aspergilosis pulmonar, ocurren principalmente en pacientes inmunodeprimidos y comparten varios atributos y factores de riesgo comunes; aunque rara vez se asocian entre sí.

Revisando la literatura, encontramos que los casos de coinfección por *Aspergillus fumigatus* y *Nocardia* son escasos. La mayoría se han documentado en pacientes con sistemas inmunitarios comprometidos o afecciones pulmonares subyacentes.¹¹

La **Tabla 1** presenta una recopilación de los casos documentados hasta la fecha. Se detallan un total de 26 casos de infecciones mixtas que implicaban tanto a *Aspergillus* spp. como a *Nocardia* spp., desde 1984 hasta 2024. En este conjunto, alrededor de la mitad de los casos involucraron a pacientes de 50 años o más, siendo la mayoría de ellos hombres. Había un predominio de huéspedes inmunodeprimidos con enfermedades subyacentes. La afectación pulmonar fue universal en todos los pacientes y la mayoría presentó una recuperación sustancial después del tratamiento, a diferencia de nuestro paciente.

En el caso de nuestro paciente, dado que la evolución no fue favorable tras el inicio de la antibioterapia de amplio espectro, se añadió anfotericina B ante la sospecha de infección fúngica. Posteriormente, ante una infección posible por *Aspergillus fumigatus* en un paciente inmunodeprimido con datos de gravedad, se modificó el tratamiento y se inició terapia combinada con voriconazol y caspofungina.

Otro hecho a tener en cuenta en el caso, es la positividad repetida del galactomanano en suero a pesar del tratamiento. En una revisión de 27 estudios de pacientes con neoplasias hematológicas y aspergilosis comprobada o probable, los pacientes con resultados persistentemente positivos de galactomanano tenían significativamente más probabilidades de morir y de tener aspergilosis comprobada por autopsia que aquellos con una prueba cuyo valor se normalizó.¹²

En el caso actual, la identificación de *Aspergillus fumigatus* permitió el inicio de un tratamiento antifúngico específico, inicialmente mejorando su situación clínica. Sin embargo, tras la necesaria interrupción del tratamiento inmunosupresor debido a una infección respiratoria grave, el paciente experimentó un brote de actividad de la enfermedad de Crohn. Esta complicación, sumada a la falta de un tratamiento específico para la nocardiosis (ya que se identificó postmortem) y el deterioro del estado general a pesar de los esfuerzos con tratamiento antifúngico y de soporte, finalmente resultaron en el fallecimiento del paciente.

3. INFECCIÓN EN PACIENTE PORTADOR DE ENFERMEDAD AUTOINMUNE

Año de publicación	País	Enfermedad subyacente	Inmunosupresores	Resultado
1984	EEUU	Enfermedad granulomatosa crónica	No	No disponible
1990	EEUU	Trasplante renal	Azatioprina + corticoides	Diagnóstico <i>post mortem</i>
1993	EEUU	Trasplante cardíaco	No disponible	Curación tras tratamiento
2000	España	No disponible	Corticoides	No disponible
2005	Países Bajos	No disponible	No	Curación tras tratamiento (Anfotericina B + amikacina + meropenem + cotrimoxazol)
2008	EEUU	ECICH post-TPH	No disponible	No disponible
2008	Arabia Saudí	Linfoma de células T	Corticoides, Micofenolato mofetilo, alemtuzumab	Curación tras tratamiento (Anfotericina B + amikacina + cotrimoxazol)
2008	España	Enfermedad de Crohn	Corticoides, mercaptopurina e infliximab	Curación tras tratamiento (voriconazol + linezolid + levofloxacino)
2010	EEUU	Trasplante pulmonar	No disponible	No disponible
2014	India	Enfermedad de Still del adulto	Corticoides y tacrólimus	Curación tras tratamiento (Anfotericina B + ceftriaxona + cotrimoxazol)
2016	Japón	Incidente de ahogamiento	No	Fallecimiento
2016	España	Colitis ulcerosa, EPOC	Golimumab	No disponible
2017	España	Linfoma no Hodgkin de células B	Ciclofosfamida, Mitoxantrona, vincristina y corticoides	Fallecimiento
2018	China	Aspergilosis broncopulmonar alérgica, antecedentes de TBC	No	Curación (itraconazol + cotrimoxazol)
2018	EEUU	Leucemia linfocítica crónica	Ibrutinib	Fallecimiento
2018	Japón	Asma grave con terapia de termoplastia bronquial	Corticoides	Curación (voriconazol + cotrimoxazol)
2019	Portugal	Arteritis de células gigantes	Corticoides	Fallecimiento
2020	India	Presión arterial alta, diabetes	No	Curación
2020	India	TBC previa, EPOC	No	Curación (cotrimoxazol + voriconazol)
2022	China	Enfermedad granulomatosa crónica ligada al cromosoma X	No	Fallecimiento
2022	EEUU	LES	Hidroxicloroquina y prednisona	Curación (cotrimoxazol + amikacina + voriconazol)
2022	China	Levemente inmunodeprimido	Dexametasona	Curación
2022	China	VHB crónica, DM	Corticoides	Curación
2023	China	No	No	Curación (voriconazol + cotrimoxazol)
2024	China	EPOC	No	Curación (cotrimoxazol + voriconazol)
2024	China	Artritis reumatoide	Corticoides	Curación (cotrimoxazol + voriconazol)

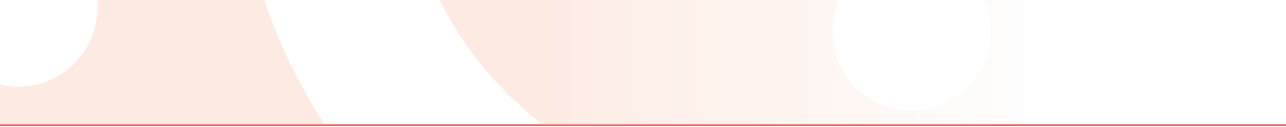
Tabla 1. Casos de coinfección por *Aspergillus* spp. y *Nocardia* spp. en orden cronológico. Elaboración propia.

CONCLUSIONES

- ✳ Es necesario incluir las infecciones por patógenos inusuales en el diagnóstico diferencial de pacientes inmunocomprometidos por cualquier causa.
- ✳ Aunque hayamos identificado un agente etiológico, debemos valorar la posibilidad de coinfecciones por microorganismos no identificados inicialmente, sobre todo si el paciente no evoluciona satisfactoriamente.
- ✳ Es fundamental resaltar la importancia de la colaboración entre el clínico y el microbiólogo en estos casos, tanto para la correcta interpretación de los hallazgos precoces del laboratorio en el contexto clínico del paciente, como a la hora de transmitir la necesidad de mantener en incubación prolongada los cultivos de los pacientes inmunodeprimidos, aunque ya se haya aislado algún agente etiológico. Puesto que la coinfección por otro microorganismo es posible, como en el caso de *Nocardia spp.*, que puede requerir varias semanas para su crecimiento, como ocurrió en nuestro caso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lamberto Y, Domínguez C, Arechavala A, Saúl P, Chediack V, Cunto E. Invasive aspergillosis: definitions, diagnosis, and treatment. Medicina (B Aires) [Internet]. 2023 [citado el 3 de marzo de 2024];83(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36774601/>
2. Bouza E, Guinea J, Peláez T, Pérez-Molina J, Alcalá L, Muñoz P. Workload due to *Aspergillus fumigatus* and significance of the organism in the microbiology laboratory of a general hospital. J Clin Microbiol [Internet]. 2005 [citado el 3 de marzo de 2024];43(5):2075–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/jcm.43.5.2075-2079.2005>
3. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for research and Treatment of cancer and the Mycoses Study Group education and research consortium. Clin Infect Dis [Internet]. 2020 [citado el 3 de marzo de 2024];71(6):1367–76. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciz1008>
4. Maertens JA, Raad II, Marr KA, Patterson TF, Kontoyiannis DP, Cornely OA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. Lancet [Internet]. 2016 [citado el 3 de marzo de 2024];387(10020):760–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26684607/>
5. Marr KA, Schlamm HT, Herbrecht R, Rottinghaus ST, Bow EJ, Cornely OA, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: A randomized trial. Ann Intern Med [Internet]. 2015;162(2):81–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7326/m13-2508>
6. Besteiro B, Coutinho D, Fragoso J, Figueiredo C, Nunes S, Azevedo C, et al. Nocardiosis: a single-center experience and literature review. Braz J Infect Dis [Internet]. 2023 [citado el 3 de marzo de 2024];27(5):102806. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2023.102806>
7. Al Umairi RS, Pandak N, Al Busaidi M. The Findings of Pulmonary Nocardiosis on Chest High Resolution Computed Tomography: Single centre experience and review of literature. Sultan Qaboos Univ Med J [Internet]. 2022 [citado el 3 de marzo de 2024];22(3):357–61. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.18295/squmj.9.2021.131>
8. Lafont E, Conan P-L, Rodríguez-Nava V, Lebeaux D. Invasive nocardiosis: Disease presentation, diagnosis and treatment – old questions, new answers? Infect Drug Resist [Internet]. 2020 [citado el 3 de marzo de 2024];13:4601–13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/idr.s249761>
9. Uhde KB, Pathak S, McCullum I Jr, Jannat-Khah DP, Shadomy SV, Dykewicz CA, et al. Antimicrobial-resistant *Nocardia* isolates, United States, 1995–2004. Clin Infect Dis [Internet]. 2010 [citado el 3 de marzo de 2024];51(12):1445–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21058914/>
10. Valdezate S, Garrido N, Carrasco G, Medina-Pascual MJ, Villalón P, Navarro AM, et al. Epidemiology and susceptibility to antimicrobial agents of the main *Nocardia* 0100 species in Spain. J Antimicrob Chemother [Internet]. 2016 [citado el 3 de marzo de 2024];72(3):dkw489. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27999029/>
11. Ye J, Li Y, Hao J, Song M, Guo Y, Gao W, et al. Rare occurrence of pulmonary coinfection involving *Aspergillus fumigatus* and *Nocardia cyriacigeorgica* in immunocompetent patients based on NGS: A case report and literature review. Medicine (Baltimore) [Internet]. 2023 [citado el 3 de marzo de 2024];102(51):e36692. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/md.00000000000036692>
12. Miceli MH, Graziutti ML, Woods G, Zhao W, Kocoglu MH, Barlogie B, et al. Strong correlation between serum *Aspergillus* galactomannan index and outcome of aspergillosis in patients with hematological cancer: Clinical and research implications. Clin Infect Dis [Internet]. 2008 [citado el 3 de marzo de 2024];46(9):1412–22. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18419445/>



4.

INFECCIÓN EN PACIENTE PORTADOR DE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

a. Infección fúngica

CEFALEA Y FOCALIDAD NEUROLÓGICA EN PACIENTE APARENTEMENTE SANO

Gómez Tórtola A., Machado Vilchez M., García-Dominguez J.M., Contreras Chicote A., Reigadas E., Carbone Campoverde J., Muñoz García P., Valerio Minero M.

Palabras clave: meningoencefalitis criptocócica, déficit de IgG1, infección oportunista.

PRESENTACIÓN

Presentamos el caso de un varón que acudió al Servicio de Urgencias en varias ocasiones por cefalea y afectación neurológica de pares bajos con somnolencia y disfunción cognitiva, siendo diagnosticado de meningoencefalitis criptocócica (MC) con cultivo y antígeno específico positivos para *Cryptococcus neoformans*. A pesar de tratamiento antifúngico efectivo, precisó implantación de una derivación ventrículo-peritoneal por hipertensión intracraneal refractaria. El paciente presentó una buena evolución posterior.

Se realizó un estudio inmunológico y genético que evidenció la presencia de una inmunodeficiencia humoral con déficit de IgG, subtipo IgG1 y polimorfismos en alelos de genes implicados en el desarrollo de inmunodeficiencia común variable (IDCV), lo cual pudo predisponer al paciente para desarrollar meningitis criptocócica.

CASO CLÍNICO

Varón de 44 años, natural de Portugal pero con residencia habitual en Venezuela hasta 2017, año en el que se trasladó a España. Sin antecedentes médicos conocidos, no era fumador ni consumidor de tóxicos.

Acudió, en junio de 2021, al Servicio de Urgencias de su hospital de referencia por cuadro de cefalea de predominio hemisférico derecho, con aura visual y osmofobia, sin fiebre ni otra clínica referida a la anamnesis.

4. INFECCIÓN EN PACIENTE PORTADOR DE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

En la exploración física se objetivó una limitación leve para la supravversión de la mirada y se realizó una analítica de sangre y tomografía computarizada (TC) craneal, que no mostraron alteraciones ni elevación de reactantes de fase aguda, por lo que se decidió ingresar al paciente a cargo de Neurología para completar el estudio.

Durante el ingreso, se amplió una **analítica de sangre** por vía normal, donde destacaba la presencia de linfopenia de 800 células/mL (VN >1.000 células/mL) y una hiperferritinemia de 663 ng/mL (VN <250 ng/mL) y serologías negativas para virus de hepatitis B y C, VIH, sífilis y *Toxoplasma*, con IgG positivas para CMV y VEB e IgM's negativas. Se realizó una **resonancia magnética nuclear (RMN)** cerebral sin contraste, donde se objetivó una silla turca parcialmente vacía, sin otras alteraciones intracraneales agudas. El paciente fue dado de alta con juicio clínico de **estatus migrañoso** con pauta corta de prednisona a baja dosis y tratamiento sintomático.

Diez días después, acudió de nuevo al Servicio de Urgencias, con persistencia de cefalea holocraneal, náuseas y vómitos, visión borrosa y "oscurecimiento" del campo visual, así como dificultad para la marcha. No había desarrollado fiebre ni otra clínica asociada.

A la **exploración física**, el paciente estaba consciente, bradipsíquico y desorientado en tiempo y espacio. Presentaba limitación de la mirada, compatible con paresia bilateral del sexto par craneal y ataxia franca de la marcha con incapacidad para la deambulación autónoma. Se realizó una **punción lumbar (PL)**, obteniendo presión de apertura de 48 cm de agua (VN <20), glucorraquia de 2 mg/dL (>40 mg/dL), proteínas 61 mg/dL (15-40 mg/dL) y leucocitos 30 células/mL (<5 células/mL), de predominio mononuclear. Se envió el líquido al Servicio de Microbiología, el antígeno de *Cryptococcus neoformans* fue positivo con título de 1/100, quedando el cultivo de hongos pendiente. En ese momento, se inició tratamiento empírico con anfotericina B, flucitosina y fluconazol.

El paciente ingresó a cargo de Neurología y se amplió el estudio con TC toraco-abdomino-pélvico, que objetivó, únicamente, esplenomegalia de 14 centímetros. Se realizó RMN **craneal y orbitaria** con contraste, donde se observó realce meníngeo en bulbo raquídeo compatible con meningitis y ectasia dural perineural adyacente a ambos nervios ópticos con silla turca parcialmente vacía, a descartar hipertensión intracraneal (**Figura 1**). En el **cultivo de LCR**, creció *Cryptococcus neoformans* variante *grubii*, sensible a anfotericina B y flucitosina, por lo que se retiró el fluconazol.

El paciente presentó buena evolución inicialmente, sin embargo, persistió la clínica de hipertensión intracraneal a pesar de PL repetidas, por lo que fue trasladado a nuestro hospital para valorar realizar una derivación ventrículo-peritoneal (DVP).

En un primer momento, se optó por la implantación de reservorio tipo Ommaya, por el riesgo de poder provocar una diseminación peritoneal de la criptococosis. Posteriormente, tras completar 4 semanas de tratamiento de inducción con anfotericina B y flucitosina, se inició tratamiento de consolidación

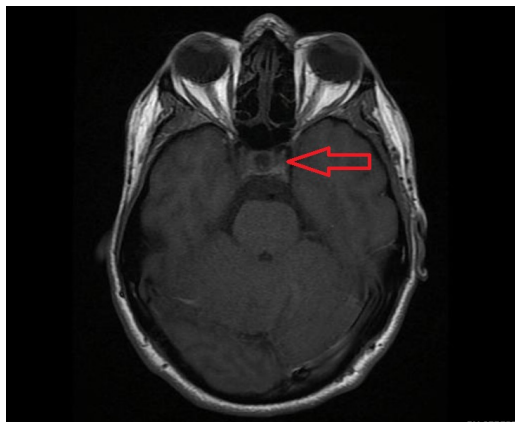


Figura 1. Corte axial de RMN craneal, secuencia T1 sin contraste, donde se aprecia imagen compatible con silla turca parcialmente vacía (flecha roja).

con fluconazol 800 mg/24h, que se mantuvo durante 2 meses. Se realizó una sesión multidisciplinar con el Servicio de Microbiología, Neurología y Neurocirugía, en la que se decidió proceder a la implantación de una DVP, ya que en las múltiples muestras de LCR enviadas al Servicio de Microbiología, no se observaron levaduras en la tinción de tinta china, los cultivos de hongos eran estériles y los títulos de antígeno de criptococo estaban en descenso.

Durante el ingreso, fue valorado además por Oftalmología, quienes descartaron papiledema, y afectación de fondo de ojo, y por el Servicio de Inmunología, realizando estudio inmunológico. En éste, se observó: linfopenia con inversión del cociente CD4/CD8, hipogammaglobulinemia IgG con déficit de subclase específica IgG1 e hipocomplementemia. El Servicio de Inmunología siguió al paciente en consultas externas y confirmó que no se trataba de hallazgos analíticos reactivos al proceso infeccioso, confirmando el déficit de la inmunidad.

Tras haber cumplido 2 semanas de tratamiento con fluconazol y haberse llevado a cabo con éxito la implantación de la DVP, ante mejoría clínica y analítica del paciente, se decidió alta para continuar tratamiento antifúngico ambulatorio y revisión en consultas externas.

En consultas externas de Inmunología, se comprobó la persistencia de déficit de IgG1, con corrección de cifras de linfocitos T CD4 y de complemento. Se realizó un estudio de 200 genes de inmunodeficiencias mediante secuenciación masiva, que no permitió realizar un diagnóstico molecular definitivo en relación a nuestro paciente. Sin embargo, se detectaron **dos variantes alélicas concretas en el gen TACI y BAFF-r, que predisponen al desarrollo de una inmunodeficiencia humoral** (esta parte será tratada de manera más amplia en la discusión).

CRYPTOCOCCUS

Se estima que existen entre 1.5 y 5 millones de especies de hongos en el mundo entre las cuales, alrededor de 500, pueden producir infecciones en el ser humano. Muchas de ellas forman parte del microbioma humano, pero se consideran patógenos oportunistas por la elevada morbilidad potencial que poseen en pacientes inmunosuprimidos. Pacientes con patologías crónicas que provocan inmunosupresión como el VIH, enfermedad pulmonar, trasplantes, neoplasias o el uso de tratamientos inmunomoduladores y las inmunodeficiencias primarias favorecen las infecciones por estos microorganismos, así como sus complicaciones.¹

Cryptococcus es un género de hongos basidiomicetos que engloba más de 30 especies, sin embargo, son solo dos de ellas las más frecuentemente afectan a seres humanos, *C. neoformans* y *C. gatti*. Esta última suele causar enfermedad pulmonar en huéspedes inmunocompetentes. *Cryptococcus neoformans*, por el contrario, afecta principalmente a pacientes inmunosuprimidos por VIH con cifras de linfocitos T CD4 < 100 células/mL. En los últimos años, se ha observado un aumento de la incidencia en pacientes no-VIH con tratamientos oncológicos, enfermedades autoinmunes como el Lupus Eritematoso Sistémico y otras patologías, como la cirrosis descompensada.^{2,3}

Se suele presentar en forma de meningoencefalitis, que puede ser letal sin tratamiento.² *Cryptococcus neoformans* tiene distribución mundial y se encuentra en el suelo, en árboles y en excrementos de algunas aves, como las palomas.

La infección comienza con la inhalación de basidiosporas que se depositan en los alveolos pulmonares, donde se forma un granuloma con la acción de macrófagos y células T-helper tipo 1, que puede ser eliminado en un huésped inmunocompetente o quedar latente y reactivarse años más tarde si la situación inmunológica del paciente se deteriora.⁴

La afectación clínica producida por este hongo es principalmente pulmonar y en el sistema nervioso central (SNC), aunque también puede afectar otros órganos como la piel, el ojo o la próstata. La criptococosis pulmonar puede manifestarse desde una colonización asintomática o un nódulo pulmonar solitario hasta neumonía grave con síndrome de distress respiratorio. En el SNC, el criptococo produce una meningoencefalitis de curso subagudo con cefalea, febrícula, pérdida de memoria y somnolencia, con clínica asociada al aumento de presión intracraneal (letargia, alteración

conductual y clínica visual), pero esta clínica puede presentarse de manera más aguda en personas inmunosuprimidas, asociando más colonias de levaduras en el cultivo de LCR, títulos más altos de antígeno específico de criptococo en el mismo y mayor presión intracraneal que en pacientes inmunocompetentes.⁵

Además, se pueden hallar criptococomas e hidrocefalia obstructiva. El diagnóstico de la meningitis criptocócica se puede realizar en un primer momento el antígeno específico de criptococo en suero o plasma, aunque su negatividad no excluye el diagnóstico. Es necesario siempre realizar punción lumbar y enviar la muestra a Microbiología, solicitando tinción de tinta china, antígeno de criptococo y cultivo de hongos. Este último nos aportaría información sobre sensibilidad a antifúngicos.⁶ El tratamiento en nuestro medio se realiza con una fase de inducción de, al menos, dos semanas, constituida por anfotericina B liposomal y flucitosina y, posteriormente, una fase de consolidación con fluconazol. Puede ser necesaria la realización de PL repetidas para disminuir la presión intracraneal o la colocación de una DVP por este motivo.

DISCUSIÓN

En nuestro caso, antes de conocer que el paciente presentaba un déficit de la inmunidad humoral, nos encontrábamos ante una meningoencefalitis criptocócica (MC) en un paciente aparentemente inmunocompetente. Revisando la literatura, en un estudio multicéntrico con pacientes con meningoencefalitis criptocócica y serología negativa para VIH, hasta un 41% presentaban patologías crónicas y algún tipo de inmunosupresión como toma de corticoides (25%), trasplante de órgano sólido (15%), enfermedad pulmonar crónica (4%), tumores hematológicos (11%) y otros tumores (5%). Sin embargo, hasta en el 30% de pacientes no se llega a encontrar factor predisponente.⁷ Por lo tanto, **en pacientes inmunocompetentes, la meningoencefalitis criptocócica es rara y suele ocurrir debido a altas exposiciones a cepas patógenas del hongo**, presentando, en estos pacientes, con mayor frecuencia hidrocefalia y criptococomas. También puede presentar un curso indolente con desarrollo de demencia subaguda y pérdida brusca de visión, sin claros signos meníngeos.⁸

Se postula que **otro factor de riesgo para el desarrollo de MC sea la infección por SARS-CoV 2**, ya que se conoce la asociación de este virus con otras infecciones fúngicas como la *Coronavirus associated invasive aspergilosis* (CAPA), pero no queda claro si es el propio virus y la disregulación inmune que provoca lo que aumenta el riesgo o el tratamiento con dexametasona y otros inmunomoduladores.⁹

Además, de forma similar al SIRI (síndrome inflamatorio de reconstitución inmune), que obliga a demorar el inicio de la terapia antiretroviral en pacientes VIH con MC, en pacientes inmunocompetentes se puede producir un síndrome de respuesta inflamatoria post-infecciosa (c-PIIRS, de *Cryptococcal Post-infectious Inflammatory Response Syndrome*), debido a una **activación excesiva del sistema inmune**, con empeoramiento clínico a pesar de terapia antifúngica efectiva, que responde a corticoides e inmunosupresores.¹⁰

En cuanto a la afectación abdominal de *C. neoformans*, se describen en la literatura hasta 6 casos de pacientes, 4 de ellos con infección por VIH, que habían presentado previamente meningitis criptocócica y, posteriormente, clínica gastrointestinal (dolor abdominal inespecífico, obstrucción intestinal o perforación, más frecuentemente en intestino delgado), en los que se confirmó la presencia de criptococo en la Anatomía Patológica en las muestras quirúrgicas.¹¹

Por último, en lo que respecta a la Inmunología, se sabe que **los déficits en la inmunidad celular predisponen a la infección por *Cryptococcus***, sin embargo, en nuestro caso, el paciente presenta un déficit inmunitario humoral (déficit específico de IgG1). En el estudio genético que se realiza, se describen dos variantes alélicas en genes de la familia de los receptores TNF- α . Estos son genes reguladores en el linfocito B periférico, y **algunos polimorfismos pueden predisponer a la aparición de inmunodeficiencias, fenómenos autoinmunes o linfomas B**.

En nuestro caso, por una parte se detectó una variante alélica en heterocigosis en el gen TNFRSF13B (p.Arg202His), codificado como polimorfismo TACI. Mutaciones en este gen se asocian a las

patologías de inmunodeficiencia variable común (IDVC) y deficiencia de IgA.¹² Por otra parte, un polimorfismo en heterocigosis en el gen TNFRSF13C (Pro21Arg) o gen BAFF-r. Se ha identificado que la frecuencia alélica de esta variante en pacientes con IDVC está aumentada respecto a población sana.¹³ Por lo tanto, si bien el juicio clínico establecido por parte de Inmunogenética es que no puede establecerse un diagnóstico molecular definitivo, ya que las variantes alélicas no explican por completo la clínica del paciente, se hipotetiza que ambas mutaciones tengan un efecto aditivo y constituyan un fondo genético predisponente a la expresión de una inmunodeficiencia humoral. Sin embargo, se requerirían más estudios para la caracterización de dichas variantes.

Revisando la literatura en busca de casos de infección por *Cryptococcus* en pacientes con déficits en inmunidad humoral, se ha reportado un caso de criptococosis diseminada en un paciente joven no-VIH con déficit específico de subclase IgG2 e IgG4¹⁴ y otro caso de meningoencefalitis criptocócica en un paciente con esclerosis múltiple y déficit de IgG2.¹⁵

CONCLUSIONES

- ⊗ Los déficits en la inmunidad celular y los tratamientos quimioterápicos predisponen a la infección por *Cryptococcus* pero, ocasionalmente, pueden ocurrir en otro tipo de pacientes, como el nuestro que presenta un déficit inmunitario humoral (déficit específico de IgG1).
- ⊗ Es necesario tener en cuenta la meningoencefalitis criptocócica en el diagnóstico diferencial de cefaleas de curso subagudo con sintomatología neurológica inespecífica de causa no filiada, sin fiebre, incluso en pacientes *a priori* inmunocompetentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Naveen KV, Saravanakumar K, Sathiyaseelan A, MubarakAli D, Wang MH. Human Fungal Infection, Immune Response, and Clinical Challenge-a Perspective During COVID-19 Pandemic. *Appl Biochem Biotechnol*. 2022 Sep;194(9):4244-4257. doi: 10.1007/s12010-022-03979-5. Epub 2022 Jun 1. PMID: 35648275; PMCID: PMC9156836
2. Alanio A. Dormancy in *Cryptococcus neoformans*: 60 years of accumulating evidence. *J Clin Invest*. 2020 Jul 1;130(7):3353-3360. doi: 10.1172/JCI136223. PMID: 32484459; PMCID: PMC7324190.
3. Lin YY, Shiau S, Fang CT. Risk factors for invasive *Cryptococcus neoformans* diseases: a case-control study. *PLoS One*. 2015 Mar 6;10(3):e0119090. doi: 10.1371/journal.pone.0119090. PMID: 25747471; PMCID: PMC4352003.
4. Gushiken AC, Saharia KK, Baddley JW. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2021 Jun;35(2):493-514. doi: 10.1016/j.idc.2021.03.012. PMID: 34016288.
5. Maziarz EK, Perfect JR. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2016 Mar;30(1):179-206. doi: 10.1016/j.idc.2015.10.006. PMID: 26897067; PMCID: PMC5808417.
6. Documento de Prevención y Tratamiento de Infecciones Oportunistas y otras Coinfecciones en Pacientes con Infección por VIH. Guías GESIDA; 2022
7. Cryptococcal meningitis diagnostics and screening in the era of point-of-care laboratory testing. Rajasingham R, Wake RM, Beyene T, Katende A, Letang E, Boulware DR. <https://doi.org/10.1128/jcm.01238-18> *J Clin Microbiol*. 2019;57:0-18.
8. Rahatgaonkar A, Ali M, Ranka R, Dhar M, Kant R. Cryptococcal Meningitis Presenting as Chronic Headache in an Apparently Immunocompetent Patient. *Cureus*. 2023 Nov 11;15(11):e48668. doi: 10.7759/cureus.48668. PMID: 38090447; PMCID: PMC10713487.
9. Kim H, Kim S, Ahn MY, Oh DH, Choi JP, Yang E. Case Report: Cryptococcal Meningitis in a Previously Immunocompetent Patient with Coronavirus Disease 2019. *Am J Trop Med Hyg*. 2024 Jan 9;110(2):270-273. doi: 10.4269/ajtmh.23-0457. PMID: 38190753; PMCID: PMC10859789.
10. El-Atoum M, Hargarten JC, Park YD, Ssebambulidde K, Ding L, Chittiboina P, Hammoud DA, Anjum SH, Glassman SR, Merchant S, Williamson PR, Hu JC. Persistent neurological symptoms and elevated intracranial pressures in a previously healthy host with cryptococcal meningitis. *BMC Infect Dis*. 2023 Jun 14;23(1):407. doi: 10.1186/s12879-023-08349-y. PMID: 37316806; PMCID: PMC10265895.
11. Kasibante J, Kagimu E, Rutakingirwa MK, Jjunju S, Tugume L, Meya DB. Distal jejunal obstruction due to *Cryptococcus neoformans* and rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* co-infection: A case report. *Med Mycol Case Rep*. 2022 Nov 7;38:44-47. doi: 10.1016/j.mmcr.2022.10.006. PMID: 36393997; PMCID: PMC9649950.
12. Salzer, Ulrich, and Bodo Grimbacher. "TAC1 deficiency - a complex system out of balance." *Current opinion in immunology* vol. 71 (2021): 81-88. doi:10.1016/j.coi.2021.06.004
13. Pieper et al. (2014). A common single nucleotide polymorphism impairs B-cell activating factor receptor's multimerization, contributing to common variable immunodeficiency. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 133(4):1222-5.
14. Kaushik A, Rao H, Tengson R, Rezk A, Kest H. Disseminated cryptococcosis with immunoglobulin G subclass deficiency. *Pediatr Int*. 2019 Feb;61(2):198-199. doi: 10.1111/ped.13741. Epub 2019 Feb 11. PMID: 30746859.
15. Wienemann T, Müller AK, MacKenzie C, Bielor C, Weyers V, Aktas O, Hartung HP, Kremer D. Cryptococcal meningoencephalitis in an IgG2-deficient patient with multiple sclerosis on fingolimod therapy for more than five years - case report. *BMC Neurol*. 2020 Apr 27;20(1):158. doi: 10.1186/s12883-020-01741-0. PMID: 32340606; PMCID: PMC7187502.

b. Infección mixta

INFECCIÓN BACTERIANA RECURRENTE TRAS CIRUGÍA COMPLEJA. DETECTANDO NUEVAS INMUNODEFICIENCIAS

Vionnet Salvo A., Moraru M., Sánchez Romero I., Jarque I., Carbone Campoverde J.

Palabras clave: infección bacteriana, inmunodeficiencia primaria, subclase IgG.

PRESENTACIÓN

En este caso se presenta un escenario de coexistencia de infecciones bacterianas con infección fúngica y viral que resulta ir asociado con datos serológicos de una inmunodeficiencia primaria de anticuerpos susceptible de terapia de reconstitución con inmunoglobulinas.

CASO CLÍNICO

Mujer de 66 años, antecedentes personales de hipotiroidismo secundario a hemitiroidectomía por nódulo tiroideo (febrero de 2022). Taponamiento cardíaco por angiosarcoma intracardiaco de aurícula derecha avanzado con afectación ganglionar supradiafragmática y ósea múltiple con respuesta parcial a quimioterapia (doxorrubicina liposomal), junio de 2022.

Es ingresada, en octubre de 2022, para resección quirúrgica programada, que se realiza con éxito.

Se traslada a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) postquirúrgicos. Se complica y reingresa en quirófano por sangrado excesivo. Durante su ingreso, presenta insuficiencia respiratoria hipoxémica por lo que requiere de asistencia respiratoria prolongada con necesidad de reintubación y colocación de traqueotomía para destete respiratorio, condicionado por infección fúngica por *Aspergillus*. Presenta crecimiento en cultivo de *Pseudomona mosselii* y *Citrobacter freundii*, así como también reactivación de herpes zóster severo con extensa afectación. Coexiste con datos de infección por herpes simple pulmonar. Se documenta infección por Citomegalovirus (CMV). Ante la gravedad y extensión del herpes zóster, y por la acumulación de eventos infecciosos, se solicita valoración mediante interconsulta a Inmunología Clínica. En una ampliación de la historia clínica, se constatan antecedentes de neumonía bacteriana, recurrencia de infecciones respiratorias y vacuna de Neumococo administrada, todo ello antes del antecedente de neoplasia.

La acumulación de **eventos infecciosos durante la hospitalización** fue como sigue:

- Infección por herpes zóster severa extensa.
- Aspergilosis pulmonar invasiva.
- Neumonía nosocomial asociada a ventilación mecánica.
- Bacteriemia secundaria a infección respiratoria.
- Infección de orina por *Citrobacter freundii*.

Exploración y pruebas complementarias

Procedimientos y pruebas postoperatorias:

- ✱ Fibrobronoscopias de repetición
- ✱ Drenajes pleurales
- ✱ Traqueotomía

Pruebas de imagen

- ✱ Tomografía computarizada (TC) de tórax 08/11/2022. Consolidaciones y opacidades pulmonares bilaterales sugestivas de proceso infeccioso.
- ✱ TC de abdomen y pelvis con contraste IV: 16/12/2022. Diverticulosis de sigma. Líquido libre en pelvis y flancos.

Microbiología

02/12/2022, Hemocultivo, bronco aspirado, orina y exudado rectal: *Citrobacter freundii* (S a ciprofloxacin y meropenem). Hemocultivo: *Pseudomonas mosselii*.

01/12/2022, PCR CMV: positiva.

11/11/2022, Lavado bronquio alveolar (BAL) PCR virus herpes simple: positiva.

04/11/2022, *Aspergillus* sp., galactomanano: negativo. PCR CMV, indetectable.

07/11/2022, *Trichosporum mucoides*, *Candida albicans* y *glabrata* y *Aspergillus* sp.

03 y 04 /11/2022, *Trichosporum mucoides*, *Candida* y *Aspergillus*.

25 y 28 /10/2022, *Aspergillus* sp.

29/10/2022, Orina: *Escherichia coli* productor de beta lactamasas de espectro ampliado (BLEE).

Anatomía patológica

- ✱ Biopsia pulmonar 28/12: Escara fibrinoide con microorganismos fúngicos de morfología hifada sugestivos de *Aspergillus* como primera posibilidad.
- ✱ Biopsia pulmonar 28/11: Material fibrinoide con hifas micóticas compatibles con *Aspergillus*.
- ✱ Biopsia piel cuello, citología 28/11/2022: Efecto citopático atribuible a infección por virus herpes.
- ✱ Resección cardíaca 19/10/2022: Pieza de resección parcial de corazón post tratamiento quimioterápico con angiosarcoma cardíaco de alto grado (patrón morfológico epitelioide y fusocelular), perfil inmunohistoquímico: ERG+, CD31+, CD34-, con áreas de necrosis, con infiltración perineural.

Inmunología

18/11/2022, Estudio de inmunocompetencia ampliada: Linfopenia total. Niveles bajos de células CD3 455 [valor normal (VN): 743-2250 células/uL], CD4 350 [VN: 380-500 células/uL], CD8 15% [VN: 28-38%] y linfocitos B CD19+ 13% [VN: 20-40%]. Recuento de células NK en rango, 12% [VN: 4-28%]. 23/11/2022 Subclases IgG: IgG1 684 [VN: 382-929 mg/dL], IgG2 229 [VN 242-700 mg/dL], IgG3 87.5 [VN: 22-176 mg/dL], IgG4 33.7 [VN: 4-86 mg/dL].

Una segunda determinación de subclases de IgG confirmó el nivel bajo de IgG2. Estudio de anticuerpos específicos anti-antígenos bacterianos (anti-polisacáridos de Neumococo): Nivel insuficiente.

Tratamiento y controles

Paciente con acumulación de infecciones bacterianas, virales y fúngicas en el contexto de un postoperatorio complicado de cirugía de neoplasia cardíaca.

Por la infección herpética severa, se asoció terapia con gammaglobulina intravenosa (GGIV) anti-CMV (preparado con mayor concentración de anticuerpos anti-virus varicela zóster y anti-virus herpes simple que preparados convencionales no específicos). Se utilizó un protocolo de 100 mL por semana hasta obtener control clínico del herpes zóster.

Como se ha indicado, la paciente tenía acumulación de infecciones bacterianas y, como única anormalidad, se detectó déficit de subclase IgG2 confirmado 2 veces.

Sugerimos, por ello, tras control del herpes zóster, asociar terapia con GGIV no específica a dosis de 20 gramos IV cada 30 días, utilizando protocolo de velocidad lenta. Las infusiones se administraron sin complicaciones y coincidieron con un progresivo buen control de las infecciones.

Asimismo, detectamos un déficit secundario de subpoblaciones linfocitarias, que ha podido contribuir a las infecciones virales y fúngicas en esta paciente.

Dosis administradas de GGIV: 30.11.2022: 20 gramos. Control inmunoglobulinas: (08.12.2022): IgG 824 mg/dL [VN: 650-1600 mg/dL], IgM 64 mg/dL [VN: 54-300 mg/dL], IgA 101 mg/dL [VN: 40-350 mg/dL]. 19.12.2022: 20 gramos (Flebogamma DIF). Control inmunoglobulinas: (21.12.2022): IgG 876 mg/dL, IgM 55 mg/dL, IgA 92 mg/dL, C3 81 mg/dL [VN: 88-201 mg/dL], C4 18 mg/dL [VN: 15-45 mg/dL].

Evolución y alta

Se decide alta médica a planta al 74º día postoperatorio (04/01/2023). Se dejaron pautadas infusiones de GGIV 20 gramos cada 30 días. Ante la buena evolución de los cuadros infecciosos, así como cardiológico y respiratorio, se decide alta hospitalaria al día 86 postoperatorio (13/01/23). Posteriormente, acudió a hospital de día para terapia con GGIV, según la pauta indicada.

Diagnóstico diferencial

Déficit primario de subclase de IgG2.

Inmunodeficiencia secundaria.

Juicio clínico

Déficit Primario de subclase IgG2. Linfopenia.

DEFICIENCIA PRIMARIA DE IgG2

Los pacientes con deficiencia primaria de IgG2 aislada suelen referir cuadros recurrentes de sinusitis, otitis media o infecciones pulmonares, como es el caso de nuestra paciente. Los afectados pueden llegar a padecer recurrencia infecciosa pudiendo llegar a desarrollar bronquiectasias.

El diagnóstico se establece con la determinación sérica baja de IgG2 y la documentación de nivel sérico bajo o insuficiente de anticuerpos específicos anti-antígenos polisacáridos. Al presentar infecciones recurrentes y detectarse un déficit de la subclase IgG2 con déficit de anticuerpos específicos, en este caso, estaba justificado el tratamiento de reemplazo con GGIV.¹

Por otro lado, la deficiencia de subclase IgG2 puede ser también secundaria y correlacionarse con el desarrollo de los mismos eventos que la paciente ha presentado, aunque habitualmente suele asociarse a un perfil más extenso de déficits de inmunidad humoral, que nuestra paciente no tenía.²⁻⁴ Una deficiencia de IgG2 puede impactar negativamente en el curso evolutivo de pacientes hospitalizados.⁵

DISCUSIÓN

Llama la atención la detección de una concentración aislada baja de IgG2 junto con un nivel insuficiente de anticuerpos anti-Neumococo detectados en el momento de acumulación de infecciones bacterianas en una paciente con neoplasia y cirugía compleja. Ya que la paciente tenía infecciones recurrentes en su historial previo antes de la neoplasia, no se descarta la presencia de una deficiencia de subclase IgG2 primaria de base.⁶

En Unidades de Cuidados Intensivos Postquirúrgicos, no es raro encontrar pacientes que acumulan procesos infecciosos bacterianos y de otro tipo. Un cribado de inmunocompetencia ampliado puede estar justificado en algunos casos con alta sospecha de inmunodeficiencia. En este cribado, se puede incluir inicialmente una determinación de inmunoglobulinas IgG, IgA, IgM, factores de complemento y un perfil de subpoblaciones linfocitarias. En base a los resultados de este cribado, puede sospecharse la presencia de una inmunodeficiencia primaria y solicitar una ampliación del estudio que incluya otros parámetros.

CONCLUSIONES

- ✳ El déficit de subclase IgG2 puede explicar, al menos en parte, la recurrencia de infecciones presentada en este caso clínico.
- ✳ En pacientes con infecciones recurrentes Infección en Trasplante y Biológicos (ITB) graves en UCI debe realizarse un despistaje de esta patología inmunológica de inmunodeficiencia primaria de anticuerpos ya que es susceptible de terapia de reconstitución con inmunoglobulinas intravenosas o subcutáneas.

BIBLIOGRAFÍA

1. JH Jang, JH Kim, HS Park. Current Issues in the Management of IgG Subclass Deficiencies in Adults With Chronic Respiratory Diseases. *Allergy Asthma Immunol Res* 2023; 15(5):562-579.
2. R Yamazaki, J Kato, Y Koda, M Sakurai, K Tozawa, M Okayama, et al. Impact of immunoglobulin G2 subclass level on late-onset bacterial infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis* 2019; 21(3):e13086.
3. E Sarmiento, N del Pozo, A Gallego, J Fernández-Yañez, J Palomo, A Villa, M Ruiz, P Muñoz, C Rodríguez, J Rodríguez-Molina, J Navarro, K Kotsch, E Fernandez-Cruz, J Carbone. Decreased levels of serum complement C3 and natural killer cells add to the predictive value of total immunoglobulin G for severe infection in heart transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2012;14(5):526-39.
4. F Leita, S Won Ra, A Mattman, R S Schellenberg, GJ Criner, PG Woodruff et al. Serum IgG subclass levels and risk of exacerbations and hospitalizations in patients with COPD Controlled Clinical Trial *Respir Res* 2018;19(1):30.
5. H Lee, C Kovacs, A Mattman, Z Hollander, V Chen, Raymond N et al. The impact of IgG subclass deficiency on the risk of mortality in hospitalized patients with COPD *Respir Res* 2022;23(1):141.
6. R Rich, TA Fleisher, HW Schroeder Jr., CM Weyand, DB Corry, JM Puck. *Clinical Immunology. Principles and Practice*. Edición: 6, Elsevier 2022. ISBN: 9780702081651.

5.

TRASTORNOS O SÍNDROMES NO INFECCIOSOS

FIEBRE Y PANCITOPENIA DE ORIGEN DESCONOCIDO EN PACIENTE POSTRASPLANTE ALOGÉNICO: CONSECUENCIAS EXTRAORDINARIAS DE LA INMUNOSUPRESIÓN

Fernández-Sánchez A., Clavo-Martín D., Baile-González M., Cabrero-Calvo M., Cabero-Martínez A.

Palabras clave: síndrome linfoproliferativo postrasplante, pancitopenia autoinmune, virus de Epstein-Barr.

PRESENTACIÓN

Se presenta un caso desafiante de fiebre de origen desconocido acompañado de citopenias en una paciente postrasplante alogénico, que ejemplifica a la perfección la importancia de un diagnóstico diferencial amplio y un tratamiento precoz para mejorar la supervivencia de estos pacientes de riesgo por la severidad de la inmunosupresión que sufren.

CASO CLÍNICO

Mujer de 66 años con diagnóstico de leucemia aguda mieloblástica con mutación en nucleofosmina 1 (NPM1), diagnosticada en diciembre de 2021, sin otros antecedentes de interés.

La paciente recibió tratamiento de inducción con esquema 3+7 y tres consolidaciones, siguiendo protocolo "PETHEMA-LMA-NPM1". Como complicaciones, presentó durante la inducción cardiotoxicidad por antraciclina y shock séptico que precisó ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos con buena evolución. Durante el periodo de aplasia de la consolidación 3, presentó infección fúngica invasiva (IFI) probable con afectación pulmonar (imagen sugerente de IFI y galactomanano positivo en lavado broncoalveolar) que se resolvió con doble terapia antifúngica (voriconazol + anfotericina B liposomal), manteniendo, posteriormente, profilaxis secundaria con isavuconazol.

Debido a la ausencia de aclaramiento de copias de NPM1 tras la consolidación 2, se decidió la realización de un trasplante alogénico de donante no emparentado HLA idéntico, con acondicionamiento de intensidad reducida y fecha de infusión el 11 de enero de 2023.

Los resultados de las serologías pre-trasplante donante/receptor fueron los siguientes: Citomegalovirus (CMV) +/+, virus de Epstein-Barr (VEB) +/+ y *Toxoplasma* spp. -/-. Como única complicación, presentó enfermedad injerto contra receptor digestiva leve, que alcanzó respuesta completa con corticoterapia sistémica a dosis de 1 mg/Kg/día. En la reevaluación del día +100, la paciente estaba en respuesta completa con enfermedad mínima residual negativa por citometría de flujo y biología molecular con quimerismo completo en médula ósea y sangre periférica en ambas fracciones.

Ingresó en su centro de origen, en el día +123 postrasplante alogénico, por cuadro de fiebre sin focalidad aparente y exploración física anodina. Se inició antibioterapia y tratamiento antifúngico empírico de amplio espectro (meropenem, vancomicina, amikacina y anfotericina B liposomal a dosis de 3 mg/Kg). Al no obtener respuesta tras una semana, se trasladó a nuestro centro, donde mantuvo varios picos febriles diarios, sin focalidad infecciosa ni aislamientos microbiológicos, sin cambios tras ventana terapéutica, con retirada de antibioterapia.

Se inició un estudio de fiebre de origen desconocido. Se realizaron hemocultivos, urinocultivos, estudio de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de virus respiratorios, PCR de Herpesvirus, CMV, VEB, *Toxoplasma* spp., Adenovirus, Parvovirus y detección seriada de galactomanano, con resultados todos ellos negativos.

Se solicitó una tomografía computarizada pulmonar de alta resolución (TACAR) donde no se objetivaron datos de infección activa y las lesiones de la IFI previa presentaban buena evolución (**Figura 1**), así como un ecocardiograma que no mostraba datos de endocarditis.

Al ingreso, llamaba igualmente la atención la presencia de un injerto pobre de nueva aparición, con citopenias severas que requerían soporte transfusional y sin respuesta a factores estimulantes (factor estimulante de colonias granulocíticas, eritropoyetina y eltrombopag). Se realizó nuevo aspirado de médula ósea objetivándose persistencia de la respuesta completa sin enfermedad mínima medible, sin otros hallazgos.

Presentó empeoramiento progresivo de citopenias durante el ingreso (alcanzando cifras de hemoglobina de 4.8 g/dL, neutrófilos 360/uL y plaquetas 6000/uL), acompañado de datos de hemólisis (elevación de LDH, bilirrubina indirecta y descenso de haptoglobina), con estudio de microangiopatía trombótica negativo (ausencia de esquistocitos en frotis de sangre periférica ni daño orgánico sugerente de la misma). En este contexto, se sospechó etiología autoinmune de las citopenias, confirmandose dicha sospecha al obtener test de Coombs directo positivo y anticuerpos anti-neutrófilos IgG e IgM positivos.

Asociado a todo ello, la paciente desarrolló adenopatías axilares bilaterales, por lo que se realizó tomografía con emisión de positrones/tomografía computarizada (PET/TC) (**Figura 2**), en la que se

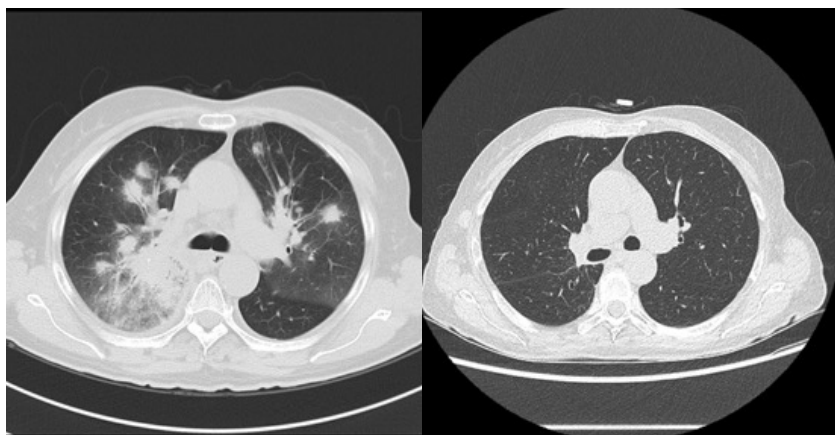


Figura 1. TACAR comparativo con la evolución de la IFI pulmonar probable. A la izquierda, imagen de sospecha de la IFI pulmonar probable tras la consolidación 3. A la derecha, TACAR realizado dentro del estudio de fiebre de origen desconocido del episodio actual.

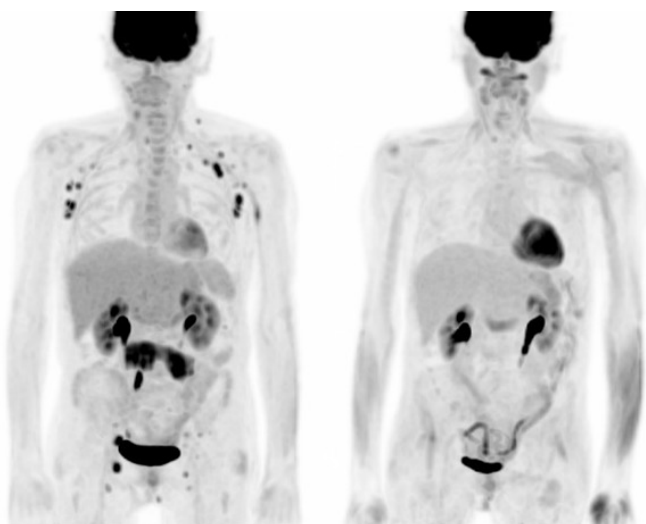


Figura 2. PET/TC realizado tras la aparición de las adenopatías. A la izquierda, proyección de máxima intensidad del PET/TC al diagnóstico del SLP postrasplante donde se observan múltiples adenopatías hipermetabólicas supra e infradiafragmáticas de hasta 2 centímetros de diámetro con SUVmáx=10.8. A la derecha, proyección de máxima intensidad del último PET/TC donde la paciente se mantiene en respuesta completa metabólica.

observaron múltiples adenopatías hipermetabólicas supra e infradiafragmáticas de hasta 2 centímetros de diámetro con SUVmáx=10.8, realizándose biopsia de una adenopatía inguinal derecha.

El fenotipo inmunológico de la adenopatía por citometría de flujo resultó compatible con síndrome linfoproliferativo B, con dos poblaciones clonales kappa con diferente estadio madurativo, en base a la expresión de CD20 (14%) y CD38 (86%). Posteriormente, se confirmó el diagnóstico por Anatomía Patológica (**Figura 3**), siendo la biopsia compatible con desorden linfoproliferativo polimorfo asociado a inmunodeficiencia, con células EBER +, índice proliferativo (Ki67) 95% y sin existir reordenamientos para BCL2, BCL6 y CMYC y para la pérdida del gen TP53, tras el estudio de hibridación fluorescente *in situ*. A su vez, se hizo estudio microbiológico con PCR de VEB en la adenopatía, que resultó positiva (la PCR de VEB en sangre periférica se mantuvo con carga viral negativa durante todo el ingreso).

Ante el diagnóstico de síndrome linfoproliferativo (SLP) polimorfo postrasplante con pancitopenia autoinmune concomitante o asociada, se decidió manipulación de la inmunosupresión con descenso progresivo de la misma, inicio de corticoesteroides a dosis de 1 mg/Kg/día y rituximab semanal, sin objetivar respuesta, tras tres semanas de tratamiento. En vista de la ausencia de respuesta y las citopenias severas en una paciente con alto riesgo infeccioso y de sangrado, así como una anemia severa en paciente con antecedentes de cardiopatía grave, se asoció tratamiento con daratumumab semanal, con eficacia descrita en las citopenias inmunes y teniendo en consideración que la población mayoritaria mediante citometría de flujo era CD38+. Con todo ello, se logró estabilización de las cifras tras dos semanas de tratamiento, por lo que la paciente fue dada de alta hospitalaria, alcanzando resolución de las citopenias tras cuatro semanas de tratamiento. La paciente se encuentra en situación de respuesta completa en el momento actual, tanto de la enfermedad de base, como del síndrome linfoproliferativo tras reevaluación (**Figura 3**).

SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVO Y VIRUS DE EPSTEIN-BARR

Los **síndromes linfoproliferativos (SLP)** postrasplante son un grupo heterogéneo de neoplasias que constituyen una de las complicaciones más graves en el trasplante de progenitores hematopoyéticos y de órganos sólidos.¹

Es bien conocida la relación entre el virus de Epstein Barr y el SLP postrasplante.² Se han documentado casos de citopenias inmunes (anemia hemolítica autoinmune, síndrome de Evans) secundarias tanto a SLP como a infección por VEB.³ La clínica y el estudio diagnóstico son superponibles a otros síndromes linfoproliferativos, teniendo en cuenta que el riesgo de SLP es mayor durante el primer año

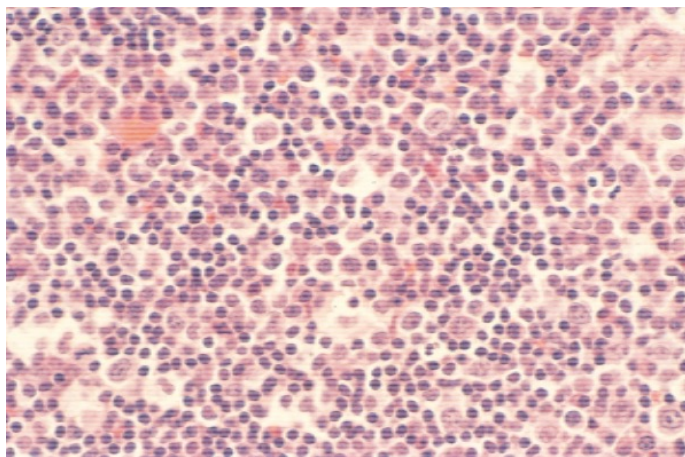


Figura 3. Estudio histológico de la adenopatía biopsiada. Compatible con desorden linfoproliferativo polimorfo asociado a inmunodeficiencia.

tras el trasplante.⁴ Este virus puede establecer una infección latente de por vida en los linfocitos B del huésped y en un contexto de inmunosupresión, como en el caso de un trasplante, puede reactivarse y, por un mecanismo complejo, causar la transformación y activación continua de los linfocitos B que ocasionan el SLP. Se han asociado múltiples factores de riesgo con la aparición de dicho síndrome, como la edad, el acondicionamiento de intensidad reducida, la incompatibilidad serológica donante-receptor de VEB.¹

DISCUSIÓN

El trasplante de progenitores hematopoyéticos representa actualmente un recurso terapéutico indispensable en la práctica de la Hematología, permitiendo alcanzar la curación de diferentes enfermedades hematológicas. Sin embargo, no está exento de riesgos y complicaciones. Las infecciones representan la causa más importante de morbilidad tras un trasplante y siguen constituyendo la principal causa de mortalidad. La manifestación más habitual es la fiebre que con frecuencia no se acompaña de focalidad clínica infecciosa evidente ni de aislamientos microbiológicos y, en ocasiones, se hace persistente, exigiendo un tratamiento empírico precoz y un amplio diagnóstico diferencial que incluye tanto causas infecciosas como no infecciosas.⁵

En este caso, una paciente, tras un estudio exhaustivo de un cuadro de fiebre de origen desconocido y citopenias graves, acaba presentando dos complicaciones excepcionales en el postrasplante alogénico: un síndrome linfoproliferativo polimorfo postrasplante y un cuadro de pancitopenia autoinmune de forma concomitante y potencialmente asociada, ambas complicaciones en relación con la inmunosupresión del trasplante alogénico que condiciona la reactivación del VEB.

El manejo terapéutico es complejo ante la escasa evidencia existente por tratarse de una enfermedad infrecuente, pero el tratamiento de elección es la reducción de la inmunosupresión y el uso de rituximab, con excelentes resultados a largo plazo. El rituximab actúa deplecionando las células B, lo cual favorece el efecto antiviral-antitumoral; sin embargo, la negatividad de CD20 se relaciona con la resistencia al tratamiento con rituximab en los SLP.⁶

Por otro lado, si bien existe una relación bien establecida entre anemia hemolítica autoinmune o trombopenia autoinmune en el contexto del postrasplante alogénico, la neutropenia autoinmune es extraordinaria, más aún el desarrollo de una pancitopenia autoinmune y su aparición exige la realización de un amplio diagnóstico diferencial, con especial interés en las infecciones.

Cabe destacar el tratamiento con daratumumab en nuestra paciente, con una doble finalidad: como tratamiento de las citopenias inmunes y, parcialmente, del SLP (en asociación con el descenso de la inmunosupresión, corticoterapia y rituximab). Existen varios artículos, especialmente en pacientes pediátricos

cos, que demuestran la eficacia de dicho fármaco en la primera complicación, si bien no existe amplia evidencia científica.⁷ Al respecto del tratamiento para el SLP, existe únicamente un artículo a raíz de una serie de cuatro casos de pacientes con linfomas con diferenciación plasmablástica que mostraron buena respuesta al fármaco, si bien es complejo extrapolar dicha experiencia a nuestro caso clínico.⁸

Tras una exhaustiva revisión de la bibliografía existente, no se han encontrado casos publicados con ambas complicaciones de forma concomitante, con la peculiaridad adicional del empleo de daratumumab en asociación al resto de medidas terapéuticas, que han permitido la resolución exitosa del caso y que puede suponer un nuevo estándar en el manejo de SLP de características similares al expuesto en este caso.

CONCLUSIONES

- ❖ El SLP postrasplante alogénico es una complicación grave e infrecuente asociada con la infección por VEB. Se debe sospechar en pacientes con fiebre refractaria y adenopatías sobre todo en el primer año postrasplante.
- ❖ El tratamiento que ha mostrado mayor evidencia hasta el momento es la reducción de la inmunosupresión y el rituximab.
- ❖ Las citopenias inmunes son una complicación igualmente infrecuente en dicho contexto y que requieren un completo diagnóstico diferencial (incluyendo causas infecciosas) y un abordaje variable en función de la gravedad, siendo el daratumumab una potencial opción terapéutica a valorar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Al Hamed R, Bazarbachi AH, Mohty M. Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disease (EBV-PTLD) in the setting of allogeneic stem cell transplantation: a comprehensive review from pathogenesis to forthcoming treatment modalities. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(1):25–39.
2. DeStefano CB, Desai SH, Shenoy AG, Catlett JP. Management of post-transplant lymphoproliferative disorders. *Br J Haematol.* 2018;182(3):330–43.
3. Li ZY, Lou JG, Chen J. Analysis of primary symptoms and disease spectrum in Epstein-Barr virus infected children. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2004;42(1).
4. Gupta D, Mendonca S, Chakraborty S, Chatterjee T. Post transplant lymphoproliferative disorder. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2020;36(2):229–37.
5. Rovira M, Ruiz Camps I. Infecciones en el trasplante de progenitores hematopoyéticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007;25(7):477–86.
6. González-Barca E, on behalf of the GELTAMO (Spanish Lymphoma Group) and GOTEL (Group of Oncology for Therapy and Study of Lymphomas), Capote FJ, Gómez-Codina J, Panizo C, Salar A, et al. Long-term follow-up of a prospective phase 2 clinical trial of extended treatment with rituximab in patients with B cell post-transplant lymphoproliferative disease and validation in real world patients. *Ann Hematol.* 2021;100(4):1023–9.
7. Schuetz C, Hoenig M, Moshous D, Weinstock C, Castelle M, Bendavid M, et al. Daratumumab in life-threatening autoimmune hemolytic anemia following hematopoietic stem cell transplantation. *Blood Adv.* 2018;2(19):2550–3.
8. Ricker EC, Ryu YK, Amengual JE. Daratumumab plus chemotherapy induces complete responses in a consecutive series of four patients with plasmablastic lymphoma. *Blood.* 2021; 138(Supplement 1):4573–4573.

FIEBRE DE ORIGEN CONOCIDO, CAUSA DESCONOCIDA

Fuentes Morales C.T., Lobo A., Muñoz Leon J.A., García Bacelar A.

Palabras clave: fiebre, lesión de partes blandas e inmunodeprimido.

PRESENTACIÓN

Las infecciones en los pacientes inmunodeprimidos son potencialmente letales. La fiebre es usualmente un signo de alerta en pacientes inmunodeprimidos y obliga a un inicio de la antibioterapia precoz e intenso. Presentamos el caso de un paciente con leucemia mieloblástica con neutropenia febril refractaria a antibioterapia oral, con región perianal eritematosa de aspecto ulceroso. Pese a drenaje exitoso y adecuada cobertura antibiótica, se mantiene febril y con notable empeoramiento de la lesión.

CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente varón de 82 años que acude a Urgencias por neutropenia febril refractaria a antibioterapia oral con amoxicilina-clavulánico y levofloxacino, de 3 días de evolución. Se acompaña de aumento del dolor en la región perianal. No presenta otros focos infecciosos a la anamnesis dirigida, ni otra sintomatología a destacar.

Exploración física

Paciente con región perianal eritematosa, con aumento de la temperatura y lesión (1x1cm) de aspecto ulceroso, dolorosa a la palpación. Resto de la exploración física sin hallazgos de interés.

Antecedentes

Hematológicos: leucemia mieloblástica (LMA) secundaria a tratamiento (daratumumab-lenalidomida-dexametasona por un mieloma múltiple (MM) IgA Kappa en respuesta completa desde 2020) en tratamiento azacitidina-venetoclax.

Personales: fibrilación auricular, hipertensión arterial, hiperplasia benigna de próstata y gangrena de fournier 5 meses antes, con buena evolución tras desbridamiento quirúrgico y antibioterapia.

Evolución inicial

Se comenzó antibioterapia intravenosa de amplio espectro con meropenem y linezolid. Además, el paciente fue valorado por Cirugía General quienes, ante la sospecha de absceso perianal y, en vista de los antecedentes del paciente, deciden drenaje quirúrgico de urgencia. Se realiza la intervención sin complicaciones reseñables y con escaso drenaje de material purulento.

El paciente tiene una evolución postoperatoria tórpida. Pese a drenaje exitoso y adecuada cobertura antibiótica, se mantiene febril y con notable empeoramiento de la lesión. La lesión perianal presenta importante progresión, adquiriendo coloración eritematoviolácea circunferencialmente a los márgenes del ano, sin drenaje purulento en la región intervenida y con aumento franco del dolor. (Figura 1 y 2)

Pruebas complementarias

Se solicita TC abdomino-pélvico de urgencia, que descarta colecciones y/o complicaciones locales asociadas al proceso. No se enviaron muestras intraoperatorias al Servicio de Microbiología y no se obtuvieron aislamientos en hemocultivos, ni exudado perianal.

La evolución natural de las colecciones/abscesos, tanto en pacientes inmunodeprimidos, como en inmunocompetentes, es hacia la resolución, una vez se realiza un adecuado drenaje y limpieza/desbridamiento de la zona afectada. Por lo que, dada la persistencia de fiebre y el empeoramiento rápido y progresivo de la lesión, se deciden plantear diagnósticos diferenciales alternativos.



Figura 1. Segundo día postoperatorio. Marcado zona de intervención. Progresión de lesión, a estudio.



Figura 2. Evolución del pioderma gangrenoso tras 2 meses de tratamiento. Actualmente pauta descendente de prednisona.

Resolución

Tras descartar abscesos intraabdominales, se decide biopsiar la lesión y enviar muestra a Anatomía Patológica y a Microbiología. Como principales sospechas diagnósticas, se encontraban bacterias resistentes a la pauta antibiótica, micobacterias y parásitos. Se inició tratamiento con posaconazol, se sustituyó linezolid por vancomicina y se comenzaron curas locales con celestoderm. Tras cambiar pauta antibiótica y empezar tratamiento antifúngico, no se obtuvo mejora clínica ni analítica. En este punto, no se descartaban dermatopatías, pero no se inició corticoterapia dada la situación de inmunosupresión del paciente y la posibilidad de infección activa, hasta el resultado de Anatomía Patológica y Microbiología.

- ⊗ Los estudios microbiológicos realizados resultaron negativos (Tinción de GRAM, blanco de calcofluor, estudio de micobacterias y batería de cultivo habitual con nuevos hemocultivos y exudado perianal). (**Figura 3, 4, 5, 6**)
- ⊗ Los resultados de Anatomía Patológica fueron compatibles con un pioderma gangrenoso. Se comenzó corticoterapia (prednisona oral 0.5 mg/Kg/día) y se mantuvieron curas locales con celestoderm cada 12 horas, con buena evolución. Resolución del síndrome febril, disminución de reactantes de fase aguda (PCR 12 mg/dl a <0.05 mg/dL) y buena evolución clínica de la lesión perianal.

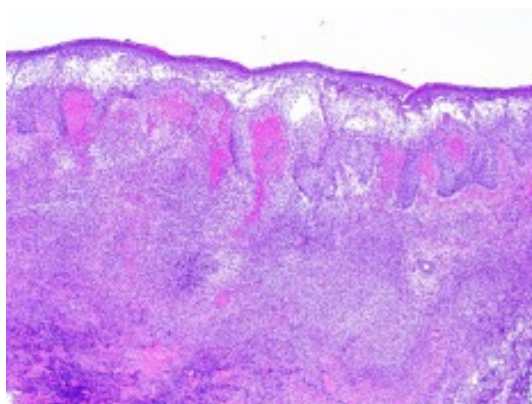


Figura 3. Cortes de ap. Tinción hematoxilina eosina. Ampliado a 40.

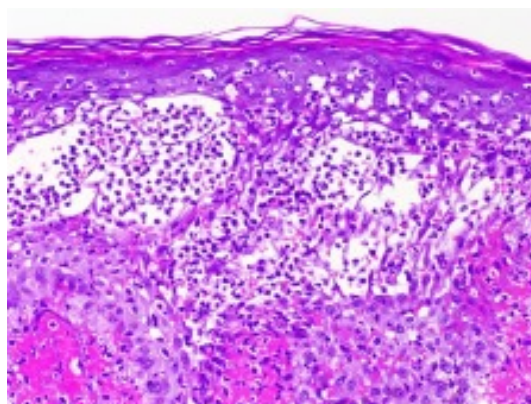


Figura 4. Cortes de ap. Tinción hematoxilina eosina. Ampliado a 200.

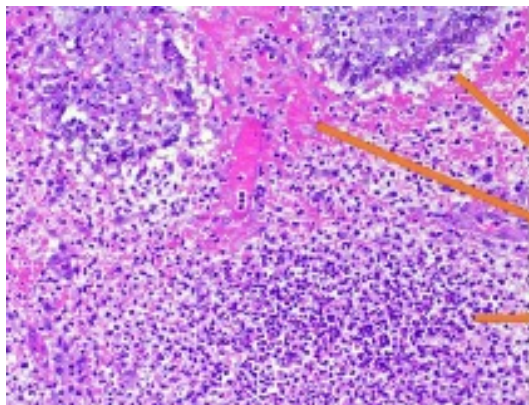


Figura 3. Cortes de ap. Tinción hematoxilina eosina. Ampliado a 200.

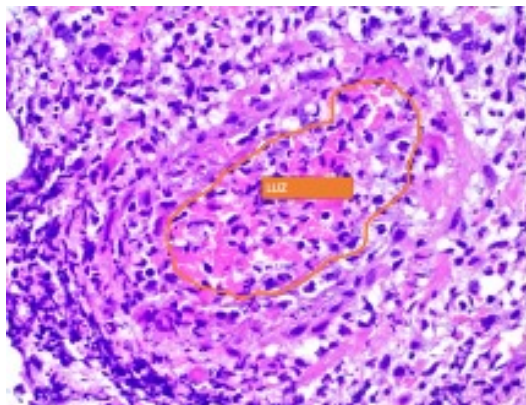


Figura 4. Cortes de ap. Tinción hematoxilina eosina. Ampliado a 400.

PIODERMA GANGRENOSO (PG)

Es una dermatosis neutrofílica de baja incidencia (3 a 10 casos por millón habitantes al año) debida a trastornos de autoinmunidad. Se estima que, en el 50% de los casos, hay enfermedades sistémicas concomitantes. Una de las series más amplias contaba con una cohorte de 365 pacientes diagnosticados de PG, donde el 11% padecían hemopatías, siendo el 6% hemopatías malignas (leucemias, linfomas y mieloma múltiple) y el 5% fue un subgrupo considerado como trastornos hematológicos donde se incluían la gammapatía monoclonal, síndrome mielodisplásico y policitemia vera.¹

El PG se clasifica clásicamente en cuatro subtipos morfológicos (PG ulcerativo/clásico, ampollosos/atípico, pustular y vegetativo). Además de estos subtipos, hay presentaciones específicas de PG como el pioderma gangrenoso posoperatorio.^{2,3} Entre los pacientes con PG postoperatorio parece haber menor correlación con la existencia de patología sistémica concomitante (22% de los pacientes con PG postoperatorio y 50% en pacientes con PG idiopático).^{1,2}

DISCUSIÓN

Se carece de medios técnicos para la realización de una prueba específica que permita su detección y tampoco presenta signos/síntomas patognomónicos de la misma, siendo diagnóstico de exclusión.³ Por lo que es fundamental la realización de biopsia cutánea y un adecuado diagnóstico diferencial tanto inicial, como en pacientes refractarios al tratamiento con corticoterapia sistémica.³

En un *paper* clásico, de 2002, se estudiaron 240 pacientes con diagnóstico inicial y/o lesiones inicialmente compatibles con PG. Entre las conclusiones destaca que, aproximadamente, el 10% de los pacientes fueron erróneamente diagnosticados. El 36% presentaba úlceras refractarias, siendo su etiología más frecuente úlceras de causa fúngica.⁴

CONCLUSIONES

- ⊗ Las infecciones en los pacientes inmunodeprimidos son potencialmente letales.
- ⊗ Ante pacientes inmunodeprimidos que se muestran refractarios a antibioterapia, deben plantearse otras etiologías y entre ellas, es obligado valorar una posible infección fúngica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ashchyan HJ, Butler DC, Nelson CA, Noe MH, Tsiaras WG, Lockwood SJ, James WD, Micheletti RG, Rosenbach M, Mostaghimi A. The Association of Age With Clinical Presentation and Comorbidities of Pyoderma Gangrenosum. *JAMA Dermatol.* 2018 Apr 1;154(4):409-413. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.5978. Erratum in: *JAMA Dermatol.* 2018 May 1;154(5):630. PMID: 29450453; PMCID: PMC5876860.
2. Tolkachjov SN, Fahy AS, Wetter DA, Brough KR, Bridges AG, Davis MD, El-Azhary RA, McEvoy MT, Camilleri MJ. Postoperative pyoderma gangrenosum (PG): the Mayo Clinic experience of 20 years from 1994 through 2014. *J Am Acad Dermatol.* 2015 Oct;73(4):615-22. doi: 10.1016/j.jaad.2015.06.054. Epub 2015 Jul 21. PMID: 26209218.
3. Su WP, Davis MD, Weenig RH, Powell FC, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: clinicopathologic correlation and proposed diagnostic criteria. *Int J Dermatol.* 2004 Nov;43(11):790-800. doi: 10.1111/j.1365-4632.2004.02128.x. PMID: 15533059.
4. Weenig RH, Davis MD, Dahl PR, Su WP. Skin ulcers misdiagnosed as pyoderma gangrenosum. *N Engl J Med.* 2002 Oct 31;347(18):1412-8. doi: 10.1056/NEJMoa013383. PMID: 12409543.

INFILTRADOS PULMONARES Y EOSINOFILIA EN PACIENTE FILIPINO

Noblejas Mozo A., Martínez Robles E., Gutiérrez Sancerni B., Robles Marhuenda A.

Palabras clave: eosinofilia, vasculitis ANCA, infiltrados pulmonares.

PRESENTACIÓN

Se presenta un caso de un paciente de infiltrados pulmonares y eosinofilia relacionados con vasculitis ANCA tipo GEPA y varias complicaciones infecciosas, con evolución favorable con un nuevo tratamiento biológico: mepolizumab.

CASO CLÍNICO

Varón de 47 años, natural de Filipinas, con antecedentes de exfumador, hipertensión e hipercolesterolemia, que ingresa en noviembre de 2022 por un cuadro de dos semanas de evolución de tos seca, dolor torácico pleurítico derecho y disnea, sin fiebre.

Se realiza analítica: leucocitos, 12.130/μL N 9570, fibrinógeno, 1144 mg/dL, ASAT 44 UI/L, ALAT 169 UI/L, Na⁺, 133 mmol/L, PCR, 133.1 mg/L, PCT 0.19 ng/mL, gasometría arterial pH, 7.47, PaO₂ 58.2 mmHg, pCO₂ 32.9 mmHg, SatO₂ 92%; radiografía de tórax con opacidades alveolares en llingula, base derecha, y lóbulo inferior derechos (**Figura 1**); y estudio microbiológico con PCR de aspirado nasofaríngeo para VRS, positivo e Influenza A y B, negativos. Preciso tratamiento con esteroides orales e inhalados, antibioterapia con ceftriaxona y azitromicina y oxigenoterapia.

Un mes después ingresa por un cuadro de una semana de evolución de tos sin expectoración, disnea y dolor torácico con la tos. En la exploración, destaca: Afebril, FC 114 lpm, saturación de oxígeno 93%, TA 180/100 mmHg, taquipnea con tiraje supraclavicular y auscultación pulmonar con crepitantes basales e hipofonesis basal derecha. Se realiza analítica: leucocitos, 20.980/μL [N 15.630, E 1930] fibrinógeno, 870 mg/dL, Na⁺, 132 mmol/L, PCR, 118.1 mg/L, PCT 0.07 ng/mL, pH, 7.46, PaO₂, 61.5 mmHg, radiografía de tórax con infiltrado en lóbulo inferior derecho y estudio microbiológico negativo para VRS, gripe y SARS-COV2, y cultivo de esputo con flora saprofita. Se inicia tratamiento broncodilatador, corticoides intravenosos y antibioterapia empírica con piperacilina-tazobactam. En TC de tórax se observan adenopatías hilio-mediastínicas, engrosamiento de paredes bronquiales, alguna bronquiectasia con contenido y aumento de densidad de aspecto pseudonodular en LID (**Figura 2**). Destaca aumento de eosinofilia (24.1%), por lo que se amplía estudio con parásitos en heces, serología (*Strongyloides* sp., *Fasciola* sp.) negativos, analítico con elevación de IgE, ANCA anti-MPO 33.5 UI/mL, precipitinas para *Aspergillus fumigatus* negativas y se remite a consulta de enfermedades autoinmunes. Refería un episodio, 6 meses antes del primer ingreso, de tos y expectoración con radiografía con infiltrado en lóbulo inferior derecho, por lo que precisó tratamiento broncodilatador con beclometasona/formoterol. Había viajado a Filipinas el año anterior y trabajaba como cocinero, sin referir otros antecedentes epidemiológicos relevantes. Asociaba sensación de ocupación nasal y rinorrea pero sin costras. No presentaba afectación oftalmológica, condritis nasal, lesiones cutáneas ni articulares, pérdida de peso, fiebre ni sintomatología sugestiva de afectación del sistema nervioso periférico.

Se amplió estudio con serología a *T. spiralis*, hidatidosis, *E. histolytica*, *T. solium*, exudado nasal *S. aureus* y test de QuantiFeron, siendo negativos; analítica con BNP y sistemático de orina y ecocardiograma normales; y TC de tórax con resolución de la imagen pseudonodular.



Figura 1. Radiografía de tórax PA y lateral.

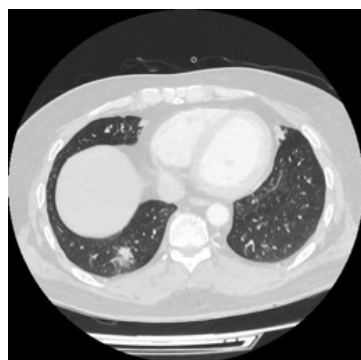


Figura 2. TC de tórax.

Con la sospecha de vasculitis ANCA MPO tipo GEPA, se inició tratamiento esteroideo oral con prednisona 30 mg/día dos semanas, con reducción de 5 mg semanales posteriormente. Presentó un cuadro de dolor torácico atípico con enzimas cardíacos y ECG sin alteraciones, autolimitado.

Un mes después, ingresa por coinfección respiratoria por SARS-CoV-2 *wyld type* y gripe A, con sobreinfección bacteriana por *S. aureus* sensible a meticilina y *H. influenzae*, sin infiltrados pulmonares, que precisa tratamiento broncodilatador, antiviral con remdesivir y oseltamivir y antibioterapia con amoxicilina-clavulánico, manteniendo esteroides orales.

Asocia afectación nasosinusal con abundantes costras nasales, congestión generalizada de las mucosas, sin rinorrea ni pólipos evidentes, con TC de senos con ocupación pansinusal parcial, hipertrofia mucosa de cornetes inferiores congruente con proceso inflamatorio crónico versus poliposis sinusal y alteración restrictiva en la espirometría.

Se decide asociar mepolizumab 300 mg s.c. mensual, manteniendo prednisona oral en pauta descendente, hasta 5 mg/l día.

Un año después, no ha tenido ninguna complicación relevante, ha mejorado la disnea e hipereactividad bronquial y la afectación nasosinusal, sin otra sintomatología en relación con vasculitis, manteniéndose dosis bajas de prednisona (2,5 mg) y mepolizumab.

VASCULITIS ANCA MPO TIPO GEPA

Las vasculitis asociadas con anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos (ANCA) son enfermedades autoinmunes sistémicas de causa desconocida que afectan a los vasos sanguíneos de tamaño pequeño y mediano.

Se caracterizan por inflamación necrotizante de pequeño y mediano vaso asociada con autoanticuerpos contra la región citoplasmática del neutrófilo. El término engloba tres entidades diferentes conocidas como granulomatosis con poliangeítis, poliangeítis microscópica y granulomatosis eosinofílica con poliangeítis. La presentación clínica de granulomatosis eosinofílica con poliangeítis suele ser heterogénea, con frecuente afectación del tracto respiratorio y eosinofilia periférica.

DISCUSIÓN

En este caso, el paciente no cumple criterios clasificatorios ACR EULAR 2022 de vasculitis GEPA dado que no ha sido posible obtener muestras histológicas,¹ pero consideramos que esto no debe retrasar el inicio de tratamiento inmunosupresor, dado que en esta vasculitis, en ocasiones, el retraso diagnóstico y manejo puede suponer el desarrollo de complicaciones graves con elevada morbimortalidad.^{2,3}

5. TRASTORNOS O SÍNDROMES NO INFECCIOSOS

El uso de terapias específicas, como en este caso el uso de mepolizumab, recientemente aprobado en este tipo de vasculitis,⁴ dirigido contra los eosinófilos, implicados en la patogenia de la enfermedad,^{5,6} puede evitar el uso de otros inmunosupresores (como esteroides o inmunosupresores clásicos), con mayor impacto en la modulación del sistema inmune y, por tanto, asociados a mayor riesgo de infecciones. Se podría considerar un “Fármaco modificador de la enfermedad” ahorrador de esteroides.

CONCLUSIONES

- ⊗ Se presenta un caso de vasculitis ANCA MPO tipo GEPA con evolución favorable con tratamiento anti- IL5 con mepolizumab, recientemente aprobado en este tipo de vasculitis,⁴ que ha permitido reducir el tratamiento esteroideo sin repetir complicaciones infecciosas ni complicaciones relacionadas con vasculitis.
- ⊗ Es importante tener en cuenta esta entidad en el diagnóstico diferencial de pacientes con infiltrados pulmonares y eosinofilia.⁷

BIBLIOGRAFÍA

1. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Craven A, Judge A, Khalid S, Hutchings A, Luqmani RA, Watts RA, Merkel PA; DC-VAS Study Group. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Ann Rheum Dis*. 2022 Mar;81(3):309-314. doi: 10.1136/annrheum-dis-2021-221794. Epub 2022 Feb 2. PMID: 35110334.
2. Emmi G, Bettiol A, Gelain E, Bajema IM, Berti A, Burns S, Cid MC, Cohen Tervaert JW, Cottin V, Durante E, Holle JU, Mahr AD, Del Pero MM, Marvisi C, Mills J, Moiseev S, Moosig F, Mukhtyar C, Neumann T, Olivetto I, Salvarani C, Seeliger B, Sinico RA, Taillé C, Terrier B, Venhoff N, Bertsias G, Guillevin L, Jayne DRW, Vaglio A. Evidence-Based Guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2023 Jun;19(6):378-393. doi: 10.1038/s41584-023-00958-w. Epub 2023 May 9. PMID: 37161084
3. Villa-Forte A. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Postgrad Med*. 2023 Jan;135(sup1):52-60. doi: 10.1080/00325481.2022.2134624. Epub 2022 Dec 5. PMID: 36259957.
4. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid MC, Holle JU, Hollinger N, Karadag O, Kronbichler A, Little MA, Luqmani RA, Mahr A, Merkel PA, Mohammad AJ, Monti S, Mukhtyar CB, Musial J, Price-Kuehne F, Segelmark M, Teng YKO, Terrier B, Tomasson G, Vaglio A, Vassilopoulos D, Verhoeven P, Jayne D. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2024 Jan 2;83(1):30-47. doi: 10.1136/ard-2022-223764. PMID: 36927642.
5. Koike H, Nishi R, Yagi S, Furukawa S, Fukami Y, Iijima M, Katsuno M. A Review of Anti-IL-5 Therapies for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Adv Ther*. 2023 Jan;40(1):25-40. doi: 10.1007/s12325-022-02307-x. Epub 2022 Sep 24. Erratum in: *Adv Ther*. 2022 Nov 12; PMID: 36152266
6. Fagni F, Bello F, Emmi G. Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: Dissecting the Pathophysiology. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Feb 24;8:627776. doi: 10.3389/fmed.2021.627776. PMID: 33718405; PMCID: PMC7943470.
7. Wetzler L, Klion AD. Pulmonary Infiltrates With Hypereosinophilia. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024 Feb;12(2):530-532.e18. doi: 10.1016/j.jaip.2023.11.020. Epub 2023 Nov 19. PMID: 37984795.

LESIONES HEPÁTICAS Y ADENOPATÍAS RETROPERITONEALES EN PACIENTE TRASPLANTADO HEPÁTICO

Pascual Coloma M., Bilbao del Olmo I., Pineda Abel de la Cruz I., Yuste Ara J.R., del Pozo León J.L.

Palabras clave: trasplante hepático, lesiones hepáticas y adenopatías.

PRESENTACIÓN

El trasplante hepático es una opción vital para pacientes con enfermedad hepática terminal, pero conlleva riesgo de complicaciones, incluyendo infecciones y neoplasias debido a la inmunosupresión.

Se presenta el caso de un paciente con cirrosis hepática y hepatocarcinoma sometido a trasplante. A pesar de una postoperatoria inicial estable desarrolla, a los 4 meses, fiebre y dolor abdominal. Las pruebas de imagen iniciales muestran múltiples lesiones nodulares hipodensas con marcada afectación adenopática retroperitoneal. Tras un exhaustivo estudio microbiológico con potente cobertura antibiótica empírica, no se encuentra causa infecciosa que justifiquen la persistencia febril lo que lleva a sospechar causas no infecciosas.

CASO CLÍNICO

Varón de 50 años, obeso, diabético tipo 2, con enfermedad renal crónica secundaria y cirrosis enólica complicada con hipertensión portal (varices esofágicas y ascitis) y hepatocarcinoma único. Abstemio y exfumador desde hace unos 4 años. Valorado como candidato a trasplante hepático con las siguientes serologías pretrasplante: Citomegalovirus IgG positiva, Interferón *M. tuberculosis* negativo, *Toxoplasma* IgG negativo, VVZ IgG positiva, VIH negativo, HTLV negativo, Sífilis negativo y virus hepatotropos (VHA, VHB y VHC) negativos. AntiHBs positivo, con título de 4878 mUI/mL y antiHBc negativo.

El 22 de febrero de 2022, se realiza trasplante hepático (donante Citomegalovirus IgG negativo y *Toxoplasma* IgG positivo) sin incidencias. En el postrasplante inmediato, se inicia tratamiento inmunosupresor con tacrólimus y micofenolato mofetilo y cotrimoxazol, que se mantiene durante 5 meses ante la ausencia de inmunidad frente a *Toxoplasma*. Además, presenta leve aumento de la carga viral de Citomegalovirus (log 3.13) con negativización posterior tras ajuste de dosis de inmunosupresión. Se realizan revisiones periódicas postrasplante con buena evolución clínica y analítica, así como controles con ecografía hepática sin alteraciones.

El 23 de julio de 2022, comienza con astenia, cefalea y febrícula, por lo que se realiza en domicilio test de antígenos de SARS CoV2 que resulta positivo. Ante empeoramiento clínico de la astenia, comienzo de dolor abdominal intenso y fiebre de 39°C, con escalofríos y tiritona, acude a Urgencias de nuestro centro, el 31 de julio de 2022.

Al ingreso, se realiza TC abdominal que muestra múltiples lesiones hipodensas parenquimatosas de distribución difusa en injerto hepático, con marcada afectación adenopática retroperitoneal. Por ello, se inicia terapia antimicrobiana empírica con ertapenem y fluconazol y, el 3 de agosto de 2022, se realiza biopsia hepática para caracterización de las lesiones. En la muestra de tejido hepático, se describen conglomerados macrofágicos y cambios inflamatorios con signos citopáticos sugestivos de proceso infeccioso viral, con ausencia de células atípicas o sugestivas de malignidad.

De forma paralela, se realizan estudios microbiológicos (PCR SARS CoV2 nasofaríngea, PCR de *T. Whipple*, *Brucella*, *Coxiella*, *Leishmania*, toxoplasmosis, HTLV1 y 2, *Bartonella*, serología de virus hepatotropos, VHS 1,2, 6 y 7, Citomegalovirus) con hallazgo de SARS CoV2 positivo, seroconversión

de VHC, en probable contexto de quimerismo hepático por trasplante, seroconversión de VHS 6 y 7, con RNA detectable en PCR sobre muestra de lesión hepática y discreto aumento de carga viral de Citomegalovirus (log 2), de dudoso valor patogénico.

A pesar de tratamiento con ertapenem y fluconazol, persisten los picos febriles por lo que, el 4 de agosto de 2022, se escala a meropenem, linezolid, manteniendo fluconazol. Tras el cambio terapéutico, se observa una mejoría inicial, pero reaparece de nuevo la fiebre y el empeoramiento analítico de los parámetros inflamatorios.

Por ello, se decide completar estudio con biopsia de ganglio mediante ecoendoscopia, el 12 de agosto de 2022, en la que se obtiene muestra mediante PAAF para estudio anatomopatológico y microbiológico. El estudio histológico muestra infiltrado macrófagico difuso con signos de leucofagocitosis sin signos de malignidad. En el estudio microbiológico, se observa aislamiento de *Candida krusei* por lo que se sustituye fluconazol por isavuconazol.

De forma paralela, se solicita valoración por Hematología, para descartar posible síndrome hemofagocítico que lo confirma, pues cumple siete de los nueve criterios requeridos: fiebre $>38^{\circ}\text{C}$, esplenomegalia, bicitopenia (anemia grado III y plaquetopenia grado III), hiperferritinemia (valor máximo 10000), hipertrigliceridemia (161 mg/dL), histiocitosis hemofagocítica en médula ósea y CD25 soluble positivo (>7500). Por ello, se inicia tratamiento con corticoterapia sistémica y anakinra.

Sin embargo, persisten picos febriles a pesar de adecuado tratamiento antimicrobiano y del síndrome hemofagocítico. Ante la relación existente entre esta entidad inflamatoria y el desarrollo de neoplasias linfoproliferativas, se decide realizar PET- TAC el 19 de agosto de 2022, con el fin de encontrar la adenopatía más hipercaptante para su estudio posterior. En el PET-TC, se objetivan múltiples nódulos hepáticos hipercaptantes y conglomerado adenopático hilar y abdominal sin otros hallazgos.

Así, se realiza biopsia escisional de la adenopatía en su totalidad mediante laparotomía exploradora, el 25 de agosto de 2022, enviando la muestra a estudio microbiológico e histológico. El resultado final anatomopatológico muestra tumor de alto grado desdiferenciado compatible con un sarcoma histiocítico.

TRASPLANTE HEPÁTICO Y DESARROLLO DE NEOPLASIAS

El trasplante hepático (TH) es el tratamiento de elección en pacientes con hepatopatía terminal. Las infecciones y las complicaciones quirúrgicas son las principales causas de mortalidad durante el periodo postrasplante. Además, estos pacientes tienen un alto riesgo de desarrollar cáncer debido al tratamiento inmunosupresor que reciben.

Los tumores más comunes después del trasplante hepático incluyen los linfomas y neoplasias de piel, aunque también se han observado tumores sólidos de diversos tipos entre los que destacan los de cabeza y cuello, pulmón, esófago, cuello uterino y sarcoma de Kaposi.¹

Los linfomas pueden ser causados por la reactivación de virus como el virus de Epstein-Barr (VEB) en el contexto de la inmunosupresión, mientras que las neoplasias cutáneas pueden estar relacionadas con la exposición crónica al sol y el efecto inmunosupresor de los medicamentos.

DISCUSIÓN

La relación entre el trasplante hepático y el desarrollo de neoplasias es un tema de gran relevancia clínica que ha sido objeto de estudio y debate en la literatura médica.

La inmunosupresión crónica puede alterar el sistema inmunológico del receptor y aumentar su susceptibilidad al desarrollo de neoplasias. Además, los pacientes trasplantados a menudo tienen antecedentes de enfermedad hepática subyacente, como cirrosis o hepatocarcinoma, que también pueden contribuir al riesgo de cáncer posterior. En el caso del paciente descrito, tenía un hepatocarcinoma previo al trasplante, lo cual ya representa un factor de riesgo importante para el desarrollo de tumores posteriores.

En nuestro paciente, el tiempo de aparición a los 5 meses es atípica, demasiado precoz (la mayoría de los tumores son más frecuentes en los primeros 2 años después del trasplante, con una mayor incidencia en el primer año). Así, igual deberían analizarse factores de riesgo que podrían acelerar el proceso como la presencia de infecciones virales, como el VPH y el VH8, consumo de tabaco y alcohol, obesidad y exposición a inhibidores de la calcineurina, como presentaba nuestro paciente.²

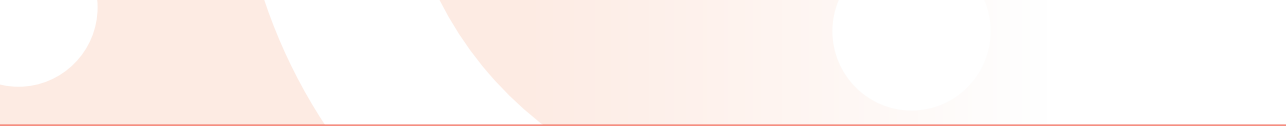
El síndrome hemofagocítico suele ser secundario a procesos infecciosos, autoinmunes o tumorales (síndromes linfoproliferativos).³ La relación entre sarcoma histiocítico y síndrome hemofagocítico es raro, pero existen 9 casos publicados en la bibliografía hasta el momento.³⁻¹¹

CONCLUSIONES

- La relación entre el trasplante hepático y el desarrollo de tumores posteriores, es un aspecto importante a considerar en la atención de pacientes trasplantados.
- Si bien el trasplante hepático puede mejorar la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes con enfermedad hepática terminal, también es crucial estar alerta de los riesgos potenciales de cáncer y seguir de cerca a estos pacientes a través de un control adecuado y una vigilancia regular para la detección temprana y el manejo óptimo de cualquier tumor subsecuente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Burra P, Rodríguez-Castro KI. Neoplastic disease after liver transplantation: Focus on de novo neoplasms. *World J Gastroenterol*. 7 de agosto de 2015;21(29):8753-68.
2. Carencio C, Faure S, Ursic-Bedoya J, Herrero A, Pageaux GP. Solid, non- skin, post-liver transplant tumors: Key role of lifestyle and immunosuppression management. *World J Gastroenterol*. 7 de enero de 2016;22(1):427-34.
3. Zhao Y, Deng Y, Jiang Y, Zheng W, Tan Y, Yang Z, Wang Z, Xu F, Cheng Z, Yuan L, Peng H. Case report: Targeting the PD-1 receptor and genetic mutations validated in primary histiocytic sarcoma with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Front Immunol*. 2023 Mar 8;14:1127599.
4. Montalvo N, Lara-Endara J, Redrobán L, Leiva M, Armijos C, Russo L. Primary splenic histiocytic sarcoma associated with hemophagocytic lymphohistiocytosis: A case report and review of literature of next-generation sequencing involving FLT3, NOTCH2, and KMT2A mutations. *Cancer Rep (Hoboken)* (2021) 5(5):e1496.
5. Schünemann C, Göhring G, Behrens YL, Kreipe HH, Ganser A, Thol F. Histiocytic sarcoma progressing from follicular lymphoma and mimicking acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Ann Hematol* (2020) 99(10):2441–3.
6. Shinoda H, Yoshida A, Teruya-Feldstein J. Malignant histiocytoses/ disseminated histiocytic sarcoma with hemophagocytic syndrome in a patient with mediastinal germ cell tumor. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* (2009) 17(4):338– 44.
7. Singh C, Schmechel SC, Cioc AM, Jessurun J, Pambuccian SE, Pambuccian SE. Hemophagocytosis in an adrenal aspirate: histiocytic sarcoma. *Diagn Cytopathol* (2014) 42(10):863–7. doi: 10.1002/dc.22974.
8. Yamada S, Tasaki T, Satoh N, Nabeshima A, Kitada S, Noguchi H, et al. Primary splenic histiocytic sarcoma complicated with prolonged idiopathic thrombocytopenia and secondary bone marrow involvement: a unique surgical case presenting with splenomegaly but non-nodular lesions. *Diagn Pathol* (2012) 7:143.
9. Li Z, Jiang Z, Ouyang S, Li Y, Yang H. CLIPPERS, a syndrome of lymphohistiocytic disorders. *Mult Scler Relat Disord* (2020) 42:102063.
10. Alten J, Klapper W, Leuschner I, Eckert C, Beier R, Vallo E, et al. Secondary histiocytic sarcoma may cause apparent persistence or recurrence of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* (2015) 62 (9):1656–60.
11. Fang LH, Shih LS, Lee PI, Chen WT, Chen RL. Mediastinal germ cell tumor-associated histiocytic proliferations treated with thalidomide plus chemotherapy followed by alemtuzumab-containing reduced intensity allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: A case report. *Med (Baltimore)* (2016) 95(2):e2515.



INFECCIÓN EN EL PACIENTE INMUNODEPRIMIDO

Nuestro día a día

GLOSARIO DE SIGLAS

ACV: accidente cerebrovascular	CART-T: <i>chimeric antigen receptor T-cell</i> o receptor de antígeno quimérico de células T
ADN: ácido desoxirribonucleico	CD: coronaria derecha
Ag: antígeno	CFH: factor H del complemento
AI: aspergilosis invasiva	CFHR1: factor H del complemento relacionado 1
ALK: <i>anaplastic lymphoma kinase</i>	CFHR3: factor H del complemento relacionado 3
AMO: aspirado de médula ósea	CH: cistitis hemorrágica
AMPC: adenosín monofosfato cíclico	CHOP: ciclofosfamida, hidroxidaunorrubicina, sulfato de vincristina y prednisona
ANCA: anticuerpos anticitoplasmáticos	CIFP2: colestasis intrahepática familiar progresiva tipo 2
anti-HBc: anticuerpo frente al antígeno del core del VHB	CISH: hibridización cromogénica <i>in situ</i>
antiHBs: anticuerpo específico contra el antígeno de superficie del VHB	CKD-EPI: <i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
AP: Anatomía Patológica	CLSI: <i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
ARN: ácido ribonucleico	CMI: concentración mínima inhibitoria
ATCC: American Type Culture Collection	CMV: Citomegalovirus
AUC: área bajo la curva ROC	CNAF: cánulas nasales de alto flujo
BAL: lavado broncoalveolar	CPI: <i>checkpoint inhibitors</i>
BAS: aspirado bronquial	Cr: creatinina
BHE: barrera hematoencefálica	CRS: síndrome de liberación de citocinas
BCLC: <i>Barcelona Clinic Liver Cancer</i>	CTL: linfocito T citotóxico
BCR: receptor de antígenos del linfocito B	CVC: catéter venoso central
BCYE: extracto de levadura con carbón tamponado	DA: dosis ajustada
BDG: beta-D-glucano	DAI-TRC: desfibrilador automático implantable con terapia de resincronización cardíaca
BGN: bacilo gramnegativo	DL: dislipemia
BK: bacilo de Koch, (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>)	DM: diabetes mellitus
BLEE: beta-lactamasas de espectro extendido	DNA: ácido desoxirribonucleico
BMO: biopsia de médula ósea	DVP: derivación ventrículo-peritoneal
BTK: tirosina-cinasa de Bruton	EC: enfermedad de Crohn
c-MYC: protooncogen Myc	ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea
c-PIIRS: <i>cryptococcal post-infectious inflammatory response syndrome</i>	
CAPA: <i>Coronavirus-associated invasive aspergilosis</i>	

ECOFF: puntos de corte epidemiológico

EEG: electroencefalograma

EICR: enfermedad injerto contra receptor

EMA: Agencia Europea de Medicamentos

EORTC: Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer

EPC: enterobacteriales productores de carbapenemasas

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

EPOCH: etopósido, vincristina, doxorrubicina, ciclofosfamida y prednisona

ERC: enfermedad renal crónica

ERCA: enfermedad renal crónica avanzada

ESCMID: *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*

ETE: ecocardiograma transesofágico

ETT: ecocardiograma transtorácico

EUCAST: Comité Europeo de Evaluación de la Sensibilidad Antimicrobiana

EULAR ACR: *American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR)*

FA: fibrilación auricular

FAEC: fotoaféresis extracorpórea

FAV: fístula arteriovenosa

FBC: fibrobroncoscopia

FC: frecuencia cardíaca

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

FG: filtrado glomerular

FGe: filtrado glomerular estimado

fL: femtolitros

FR: frecuencia respiratoria

G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos

GEPA: granulomatosis eosinofílica con poliangitis

GGT: gamma-glutamyl transferasa

GM: galactomanano

GMN: glomerulonefritis

GOT: glutámico oxalacético transaminasa

Hb: hemoglobina

HBs-Ag: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B

HCM: hemoglobina corpuscular media

HEPA: atrapador de partículas de alta eficiencia

HTA: hipertensión arterial

HTLV: virus linfotrópico de células T humanas

HTLV1: mielopatía asociada a virus linfotrópico T humano tipo 1

HTLV2: mielopatía asociada a virus linfotrópico T humano tipo 2

HZ: herpes Zóster

IC: insuficiencia cardíaca

ICANS: alteración clínica del sistema nervioso central

ICC: insuficiencia cardíaca congestiva

IRC: insuficiencia renal crónica

IDCV: inmunodeficiencia común variable

IDH2: gen del isocitrato deshidrogenasa 2

IFI: infección fúngica invasiva

IFIB: infección fúngica invasiva de brecha

Ig: inmunoglobulinas

IgG: Inmunoglobulina G

IGRA: ensayo de liberación de Interferón Gamma

IPA: índice de paquetes-año para fumadores

IPI: índice Pronóstico Internacional

IPPB: infección de piel y partes blandas

ISH: hipertensión sistólica aislada

ISHLT: Sociedad Internacional de Trasplante Cardíaco y Pulmonar

ISQ: infección de sitio quirúrgico

ITL: infección tuberculosa latente

ITU: infección del tracto urinario

Iv: intravenoso

LBDCG: linfomas células B difuso de células grandes

LCR: líquido cefalorraquídeo

LDH: lactato deshidrogenasa

LES: lupus eritematoso sistémico

LH: linfoma de Hodgkin

LID: lóbulo inferior derecho del pulmón

LLC: leucemia linfocítica crónica

LMA: leucemia mieloblástica aguda

Lp1: *Legionella pneumophila* 1

LPB: linfoma plasmablastico

LSN: límite superior de la normalidad

VI: ventrículo izquierdo

MALDITOF-MS: *matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry*

MDR: multiresistente

MELD: modelo para enfermedades hepáticas en etapas terminales

MM: mieloma múltiple

MOGAD: enfermedad de anticuerpo MOG

MPA: ácido micofenólico

MPO: mieloperoxidasa

MSG: automonitorización de la glucosa sanguínea

NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*, Guía clínica práctica en oncología

NEA: nefroangioesclerosis

NMOSD: trastorno de espectro neuromielitis óptica

IOT: intubación orotraqueal

OMS: Organización Mundial de la Salud

ORL: Otorrinolaringología

PAAF: punción-aspiración con aguja fina

Pap: prueba de Papanicolaou

PBP: *protein binding penicillin 5*

PCR: reacción en cadena de la polimerasa

PEG: gastrostomía endoscópica percutánea

PET-TAC FDG: tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa

PET-TC: tomografía por emisión de positrones con tomografía computarizada

PET: tomografía por emisión de positrones

PG: pioderma gangrenoso

PPD: prueba tuberculínica (Mantoux)

FC: frecuencia cardíaca

PT: postrasplante

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

RR: riesgo relativo

RAM: reacción adversa medicamentosa

RC: respuesta completa

RFA: reactantes de fase aguda

RMN: resonancia magnética nuclear

RPR: prueba serológica para sífilis

RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa

Rx: radiografía

SARM: *S. aureus* resistente a meticilina

COVID-19: enfermedad producida por la infección por SARS-CoV-2

SARS: síndrome respiratorio agudo grave

SIRI: síndrome inflamatorio de reconstitución inmune

SLC: síndrome de liberación de citocinas

SLP: síndrome linfoproliferativo postrasplante

SNC: sistema nervioso central

SNS: Sistema Nacional de Salud

SPO₂: nivel de oxígeno

SV: sonda vesical

TACAR: tomografía axial computarizada de alta resolución

TAR: tratamiento antirretroviral

TARc: tratamiento antirretroviral combinado

TB: tuberculosis

TC: tomografía axial computarizada

TDE: terapia de depuración extrarrenal

TEP: tromboembolismo pulmonar

TH: trasplante hepático

PTLD: trastorno linfoproliferativo postrasplante

TMP/SMX: trimetoprim/sulfametoxazol

TNF: factor de necrosis tumoral

TOS: trasplante de órgano sólido

TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos

TR: trasplante renal

TV: taquicardia ventricular

TVMS: taquicardia ventricular monomórfica sostenida

UCI: unidad de cuidados intensivos

UFC: unidades formadoras de colonias

VAC: terapia de cierre asistido por vacío

VBK: poliovirus BK

VCM: volumen corpuscular medio

VDRL: prueba serológica para sífilis

VEB: virus Epstein-Barr

VHB: hepatitis B

VHC: hepatitis C

VHH: virus del herpes humano

VHS: virus del herpes simple

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

VM: ventilación médica

VREF: vitreorretinopatía exudativa familiar

VRS: virus respiratorio sincitial

VVZ: virus de la varicela zóster

XDR: extremadamente resistente

