

Infecciones virales posteriores al trasplante hematopoyético. Reporte de tres casos

Llerena-Moreno D¹, Jaime-Fagundo JC¹, Sarduy-Sáez S¹, Quesada-Laferte Y²
Leiva-Perdomo Y¹.

¹ Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba ; ² Hospital Militar Central “Carlos J Finlay”, La Habana, Cuba

[Email: dunymore@infomed.sld.cu](mailto:dunymore@infomed.sld.cu)

RESUMEN

Las infecciones virales en el trasplante hematopoyético son frecuentes por la inmunosupresión relacionada con el tratamiento de acondicionamiento y de la profilaxis de la enfermedad injerto contra hospedero en los trasplantes alogénicos. La incidencia general se reporta entre un 10-12 % aproximadamente. Cuando la etiología es por reactivación del citomegalovirus la mortalidad es alta; no así en el caso de otros virus. Se exponen dos casos, dos pacientes adultos y uno pediátrico con la evolución clínica de infección por dichos virus; así como su estado en la actualidad. Se realizó un estudio observacional descriptivo con datos retrospectivos registrados en las historias clínicas del servicio de trasplante hematopoyético del Instituto de Hematología desde el año 2013 hasta el año 2016. El diagnóstico positivo se hizo con el cuadro clínico y estudios de laboratorio, todos los pacientes fueron tratados con el medicamento específico con resolución de los síntomas excepto uno de los pacientes que falleció por otras complicaciones no relacionadas con la infección viral. Concluimos la importancia de la prevención y conocimiento de seropositividad de las infecciones virales en los pacientes trasplantados y la rápida actuación para evitar complicaciones mayores.

Palabras clave: trasplante hematopoyético, infecciones virales.

INTRODUCCIÓN

El trasplante progenitores hematopoyéticos (TPH) es uno de los avances médicos más importante y, actualmente, sigue representando la única esperanza terapéutica de muchas enfermedades. Sin embargo, existen factores asociados al trasplante, como la neutropenia y la inmunosupresión, que

favorecen la aparición de infecciones y además, la expresión clínica puede ser distinta a las que tendría un paciente inmunocompetente.^{1,2} Ser receptor de un trasplante y recibir tratamiento quimioterápico para una enfermedad hematológica maligna, predispone claramente a padecer infecciones virales tanto comunes como oportunistas, de origen tanto comunitario como procedente del donante o de una reactivación de un virus latente endógeno. Herpes virus y más especialmente citomegalovirus (CMV) y virus de Epstein-Barr (VEB) son los que con más frecuencia afectan a estos enfermos, así como los virus respiratorios. El tratamiento consiste en la combinación de reducir la inmunodepresión inducida junto con tratamiento antiviral. Al conocer la epidemiología, la patogenia, las manifestaciones clínicas y la aproximación terapéutica de las infecciones virales en estos enfermos.² La aparición de los síntomas puede ser en diferentes periodos posteriores al trasplante, el primer periodo se extiende durante las primeras cuatro semanas. Aquí el riesgo de infección es muy alto, principalmente por bacterias nosocomiales y en menor medida por hongos las infecciones virales son infrecuentes en esta fase. El segundo periodo ocupa desde el final del postoperatorio hasta el sexto mes. El riesgo de infección es menor y los microorganismos infecciosos suelen ser oportunistas, incluidos ya muchos de los virus antes comentados. En el tercer periodo, iniciado a partir del sexto mes tras el trasplante, el riesgo de infección disminuye de manera notable y las infecciones están producidas habitualmente por microorganismos extrahospitalarios.^{2,3} Otras infecciones virales como la infección por el virus varicela zóster (VVZ) ocurre hasta en el 50 % de los receptores de TPH (habitualmente se trata de una reactivación). Más del 85 % de los casos ocurren dentro del primer año, situándose la mediana en el quinto mes. La presentación clínica y sus complicaciones son similares a las de otros pacientes inmunocompetente. Se puede presentar como varicela, herpes zóster monometamérico (forma más frecuente), herpes zóster generalizado y enfermedad diseminada con afectación visceral forma muy grave. La infección por CMV aparece hasta en el 80 % de los receptores de TPH. El período de máximo riesgo comprende desde el día 30 hasta los 80-120 días post-TPH, similar a lo observado en el trasplante de órgano sólido (TOS). Con las estrategias de prevención utilizadas en la actualidad, la incidencia de enfermedad se ha reducido desde un 20-30 %, los pacientes seropositivos tienen un 75 % de riesgo de sufrir una reactivación sino se toman medidas preventivas.³ La infección por virus respiratorios puede aparecer en cualquier momento tras el trasplante dependiendo del riesgo de exposición del paciente. Los virus que se



ven implicados son el virus respiratorio sincitial (VRS), el virus de la gripe, los parainfluenzavirus, los picornavirus, los adenovirus (capaces de mantenerse en forma latente). Estos virus han cobrado un papel predominante en la etiología de la infección nosocomial debido a la disminución de infección por CMV (por el desarrollo de estrategias eficaces de prevención). El estado de portador asintomático en estos pacientes es excepcional, estando estos virus implicados en aproximadamente en un 30 % de los pacientes con sintomatología respiratoriagrave con elevada mortalidad.¹⁻⁴ Posterior al trasplante alogénico de células hematopoyéticas aparece cistitis hemorrágica en 13-38 % de casos, siendo los síntomas más frecuentes hematuria macroscópica con/sin coágulos, polaquiuria, dolor y espasmos vesicales.⁵ El tratamiento de esta dirigido fundamentalmente hacia la profilaxis debido que las infecciones virales y su tratamiento específico con antivirales no solo podría dañar el implante sino que pondría en riesgo la vida del paciente ya que de aparecer lo hacen siempre en sus formas más graves. El tratamiento de los síntomas y de la causa una vez diagnosticada la infección son la garantía de una remisión del cuadro y salida de la unidad de trasplante del paciente.¹⁻⁵

Presentación de casos: El *primer caso*, mujer de 53 años con antecedentes de mieloma múltiple que se hizo trasplante autólogo sin complicaciones infecciosas virales hasta el día +100 que acudió con lesiones en piel de región intercostal izquierda típicas de VVZ, acompañado de dolor intenso parestesias en la misma zona. El resto del examen físico fue negativo y los exámenes complementarios estaban dentro de parámetros normales, se impuso tratamiento antiviral, Aciclovir 200 mg cada 4horas durante 10 días y medidas locales con buena respuesta como se aprecia en la Figura 1. Evolución con el transcurso de los días. En la actualidad la paciente esta asintomática y solo mantiene molestias aisladas en el sitio del herpes zóster.

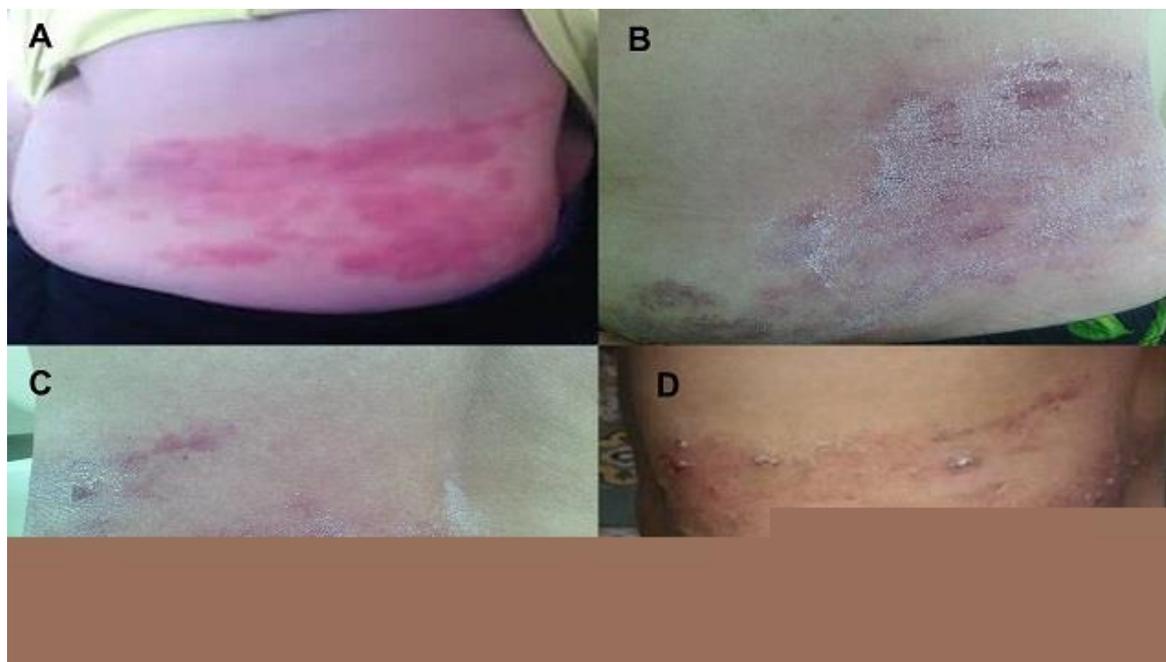


Figura 1. Evolución de lesiones de herpes zóster posterior a trasplante. A-debut. B-15 días. C-21 días. D-30 días.

El *segundo caso* es una escolar de 6 años con antecedentes de aplasia medular severa no controlada a pesar del tratamiento impuesto, recibió dos tratamientos con inmunosupresores, globulina antitímocítica (GAT) + ciclosporina A + prednisona y se realizó trasplante alogénico de su hermana HLA idéntica sin complicaciones hasta el día +16 que aparecen complicaciones como sepsis hemorragia intracraneal y convulsiones relacionadas con la primera, se trató con convulsin medidas anti edema cerebral y antimicrobianos de amplio espectro como el meropenem, vancomicina y anfotericin B a las dosis correspondientes según su peso y superficie corporal. En día +26 aparecen síntomas respiratorios (tos persistente, disnea severa y rinorrea abundante), además fiebre, decaimiento y toma del estado general, al examen físico respiratorio se constata disminución marcada del murmullo vesicular en ambos campos pulmonares, se realizó rayos X de tórax donde se observan lesiones inflamatorias diseminadas, se tomó muestra de secreciones y se constató infección por virus sincitial respiratorio. Comenzó tratamiento con ribavirina cada 12 horas y se observó una mejoría considerable de los síntomas a las 72 horas de iniciado el mismo. Al día +40 se realizó una evaluación completa de la paciente que se encontraba en remisión de todos los síntomas y se decidió alta médica, actualmente está bien.

El *tercer caso*, masculino de 23 años con antecedentes de leucemia mieloide aguda morfología M7 que se realizó trasplante haploidéntico en segunda remisión hematológica, se mantuvo estable hasta el día+23 que comienza con hematuria macroscópica con coágulos abundantes que le impedían la diuresis miccional con dolor intenso en el hipogastrio por lo que se le colocó sonda de tres vías para tratamiento con cistoclasia continua, se administró tratamiento con regeneradores del epitelio vesical y tratamiento con ganciclovir a riesgo de perder el implante y a pesar de las medidas, la hematuria no desapareció y aumentaron los requerimientos transfusionales, una semana después de iniciados los síntomas sin mejoría del cuadro se recibió estudio de orina positivo para virus JC. Se suman síntomas y resultados de laboratorio correspondientes a enfermedad injerto contra huésped hepática más distress respiratorio e inestabilidad hemodinámica el día+34, se trasladó a terapia intensiva hasta el día +47 que apareció obstrucción aguda de vías urinarias que lo llevó al salón de operaciones donde hizo paro cardiorespiratorio sin recuperación y falleció.

DISCUSIÓN

El análisis de estos casos demuestra que las infecciones virales posteriores al trasplante casi siempre son graves, sobre todo cuando estas aparecen en el postrasplante inmediato como se recoge en la literatura revisada, no así cuando lo hacen después de los 90 días como en el primer caso. Estos casos demostraron que a pesar de las medidas y tratamientos indicados los virus son siempre más difíciles de controlar en pacientes inmunodeprimidos que en pacientes inmunocompetentes, sobre todo si estos han sido tratados con quimioterapia antes del acondicionamiento pre trasplante, condición que daña no solo los órganos sino también el sistema inmune y predispone a los pacientes a la activación de virus latente en el organismo, así como la infección por nuevas exposiciones. Cuando estas aparecen en el postrasplante inmediato son siempre más graves que cuando aparecen en el postrasplante mediato y está dado por la gran inmunosupresión que tienen los pacientes, como se demostró en los casos expuestos. El diagnóstico preciso de estas infecciones virales nos permitió imponer tratamiento específico cuanto antes, hecho que brindó mayores posibilidades de recuperación a los pacientes como se evidenció en los dos primeros casos, no así en el tercero que a pesar de ser un hombre joven tuvo una serie de complicaciones no relacionadas con la infección viral que provocaron su deceso.

Como refiere la literatura revisada, la mera infección viral es peligrosa debido a la rapidez de su ciclo celular de ahí lo complejo en controlar el cuadro clínico relacionado con la misma a pesar de imponer tratamiento específico. En pacientes trasplantados no solo el sistema inmune esta deficiente, sino que se suman complicaciones orgánicas y relacionada con los antecedentes del paciente que hacen más difícil el manejo. Refieren escuelas internacionales que realizan TPH que el conocimiento del personal del servicio de trasplante acerca de las infecciones virales más frecuentes en los pacientes sometidos a TPH es vital para realizar un diagnóstico precoz de la infección y ofrecerle mejores posibilidades de curación al enfermo, ya que la demora en la identificación correcta de los síntomas y posterior diagnóstico retardaría el tratamiento específico y podría poner en riesgo la vida del paciente y el éxito del trasplante.¹⁻⁵

CONCLUSIONES

Se concluye después analizar todos los datos que las enfermedades virales en los pacientes trasplantados son más graves en el postrasplante inmediato. El diagnóstico específico y tratamiento rápido es lo más importante para evitar desenlaces fatales. Las infecciones virales pueden complicar la evolución de los pacientes trasplantados sobre todo en sus formas graves y prolongar la salida de los mismos de la unidad de trasplante o entorpecer la evolución de los casos una vez egresados.

RECOMENDACIONES

Crear una vía rápida para el diagnóstico de enfermedades virales en el centro donde se realizan los trasplantes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rovira M, Ruiz Camps I. Infecciones en el trasplante de progenitores hematopoyéticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007;25(7):477-86
2. Salavert M, Granada R, Díaz A, Zaragoza R. Papel de las infecciones víricas en pacientes inmunodeprimidos. *Med Intensiva.* 2011;35(2):117-25.
3. Yuste JR, del Pozo JL, Quetglás EG, Azanza JR. Infecciones más comunes en el paciente trasplantado. *An. Sist. Sanit. Navar.* 2006; 29 (Supl. 2): 175-206.

4. Medina Ugarelli J. Infecciones en el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) [Internet]. [citado 6 de abril de 2017]. Disponible en: <http://www.academia.cat/files/425-1994-DOCUMENT/Medina-23-16Juny11.pdf>
5. Padilla-Fernández B, Bastida-Bermejo JM, Virseda Rodríguez J, Labrador-Gómez J, Caballero Barrigón MD, Silva Abuín JM, et al. Cistitis hemorrágica en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea. Arch Esp Urol. 2014;67(2):167-74.

