

# Documentos de Consenso

Sobreinmunosupresión  
e infecciones oportunistas  
en el trasplante renal

**Editores especiales**

Manuel Arias  
Francesc Moreso



#### Director

Mariano Rodríguez Portillo  
*Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Reina Sofía.  
Córdoba. España*

#### Editor

Roberto Alcázar Arroyo  
*Servicio de Nefrología. Hospital Infanta Leonor.  
Madrid. España*

#### Secretaría de Edición

Secretaría de la S.E.N.



ELSEVIER

Avda. Josep Tarradellas, 20-30, 1ª planta  
08029 Barcelona (España)

Zurbano, 76, 4º Izq.  
28010 Madrid (España)

ISSN: 2104-1637

www.revistanefrologia.com

email: revistanefrologia@elsevier.com

Protección de datos: Elsevier España, S.L.U. declara cumplir lo dispuesto por el Reglamento 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE (Reglamento General de Protección de Datos) a partir del 25 de mayo de 2018.

© 2018 Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.). Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

Esta revista y las contribuciones individuales contenidas en ella están protegidas por las leyes de copyright, y los siguientes términos y condiciones se aplican a su uso, además de los términos de cualquier licencia Creative Commons que el editor haya aplicado a cada artículo concreto:

**Fotocopiar.** Se pueden fotocopiar artículos individuales para uso personal según lo permitido por las leyes de copyright. No se requiere permiso para fotocopiar los artículos publicados bajo la licencia CC BY ni para fotocopiar con fines no comerciales de conformidad con cualquier otra licencia de usuario aplicada por el editor. Se requiere permiso de la editorial y el pago de una tasa para todas las demás fotocopias (en este caso, dirijase a CEDRO [www.cedro.org]).

**Productos derivados.** Los usuarios pueden reproducir tablas de contenido o preparar listas de artículos, incluyendo resúmenes de circulación interna dentro de sus instituciones o empresas. Aparte de los artículos publicados bajo la licencia CC BY, se requiere autorización de la editorial para su reventa o distribución fuera de la institución o empresa que se suscribe. Para cualquier artículo o artículos suscritos publicados bajo una licencia CC BY-NC-ND, se requiere autorización de la editorial para todos los demás trabajos derivados, incluyendo compilaciones y traducciones.

**Almacenamiento o uso.** Excepto lo indicado anteriormente, o según lo establecido en la licencia de uso correspondiente, ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada en sistemas de recuperación o transmitida en cualquier forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, fotocopia, grabación o cualquier otro, sin el permiso previo por escrito del editor.

**Derechos de autor.** El autor o autores pueden tener derechos adicionales en sus artículos según lo establecido en su acuerdo con el editor (más información en <http://www.elsevier.com/authorsrights>).

**Nota.** Ni Elsevier ni la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.) tendrán responsabilidad alguna por las lesiones y/o daños sobre personas o bienes que sean el resultado de presuntas declaraciones difamatorias, violaciones de derechos de propiedad intelectual, industrial o privacidad, responsabilidad por producto o negligencia. Tampoco asumirán responsabilidad alguna por la aplicación o utilización de los métodos, productos, instrucciones o ideas descritos en el presente material. En particular, se recomienda realizar una verificación independiente de los diagnósticos y de las dosis farmacológicas.

Aunque el material publicitario se ajusta a los estándares éticos, su inclusión en esta publicación no constituye garantía ni refrendo alguno de la calidad o valor de dicho producto, ni de las afirmaciones realizadas por su fabricante.

## Sobreinmunosupresión e infecciones oportunistas en el trasplante renal

**Editores especiales:** Manuel Arias, Francesc Moreso

### INTRODUCCIÓN

- 1 • **Sobreinmunosupresión e infecciones oportunistas en el trasplante renal**  
Francesc Moreso, Manuel Arias

### REVISIONES

- 3 • **Marcadores biológicos de inmunosupresión en trasplantados de órgano sólido**  
José M. Aguado, Mario Fernández Ruiz
- 17 • **Infección por virus BK en el trasplante renal: actualización**  
Ana I. Sánchez Fructuoso
- 28 • **Resistencia antibiótica y trasplante renal**  
Oscar Len Abad
- 34 • **Sobreinmunosupresión: definición y probabilidades diagnósticas**  
Constantino Fernández Rivera, Marisa Agüera Morales, Sheila Cabello Pelegrin, Sonia Cillero Rego, Ana Fernández Rodríguez, Antonio Franco Esteve, Teresa García Álvarez, Álex Gutiérrez Dalmau, Román Hernández Gallego, Inmaculada Lorenzo Álvarez, Thais López Alba, Alicia Mendiluce Herrero, Miguel Ángel Muñoz Cepeda, Pilar Pascual, Ana Ramos Verde, Isabel Sáez Calero
- 50 • **Nefropatía por poliomavirus BK. Diagnóstico y tratamiento**  
Alberto Rodríguez-Benot, M. Luisa Suárez Fernández, Ernesto Fernández Tagarro, Laura Cañas, Natividad Calvo Romero, Juan José Amenábar, Verónica López Jiménez, José Francisco Crespo Albiach, M. Luisa Martín Conde, Domingo Marrero Miranda, Rosalía Valero, Elena Monfá, Roberto Gallego Samper, María Luisa Rodríguez Ferrero, Carmen Sánchez González, Manuel Ángel Rodríguez Martínez, Beatriz Sánchez Sobrino
- 67 • **Infecciones multirresistentes en el trasplante renal**  
Frederic Cofán Pujol, Leónidas Luis Cruzado Vega, Pedro Errasti, María Pilar Fraile Gómez, Nuria Garra, Francisco Manuel González Roncero, Carmen de Gracia Guindo, Luisa Jimeno, Maria Ovidia López Oliva, Álvaro Molina Ordás, Natalia Polanco, David Ramos Escorihuela, Rosa Sánchez Hernández, Joana Sellarés, Núria Serra Cabañas
- 82 • **Sobreinmunosupresión e infecciones oportunistas en pediatría**  
Mireia Aguirre, Ángel Alonso, Julia Fijo, Santiago Mendizábal, Anna Vila, Ramón Vilalta

Este suplemento ha sido patrocinado por Novartis.

Elsevier y sus asociados no asumen responsabilidad alguna por cualquier lesión y/o daño sufridos por personas o bienes en cuestiones de responsabilidad de productos, negligencia o cualquier otra, ni por uso o aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas contenidos en el presente material. Dados los rápidos avances que se producen en las ciencias médicas, en particular, debe realizarse una verificación independiente de los diagnósticos y las posologías de los fármacos.

This supplement has been sponsored by Novartis.

No responsibility is assumed by Elsevier, its licensors or associates for any injury and/or damage to persons or property as a matter of products liability, negligence or otherwise, or from any use or operation of any methods, products, instructions, or ideas contained in the material herein. Because of rapid advances in the medical sciences, in particular, independent verification of diagnoses and drug dosages should be made.

# Sobreinmunosupresión e infecciones oportunistas en el trasplante renal

Francesc Moreso<sup>1</sup>, Manuel Arias<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona

<sup>2</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander

Nefrologia Sup Ext 2018;9(2):1-2

El trasplante renal es el tratamiento de elección para la enfermedad renal crónica terminal (ERCT). En la actualidad, en España, más de la mitad de los pacientes con ERCT son portadores de un trasplante renal (27.000 pacientes) y alrededor del 17% de los pacientes en diálisis están incluidos en lista de espera (4.500 pacientes). Las características de los donantes y receptores se han modificado de forma progresiva durante las 2 últimas décadas. La edad del donante ha aumentado de forma muy significativa, así como el número de donantes en asistolia y de donantes vivos. Asimismo, la edad media y el número de comorbilidades de los receptores también han aumentado. En cambio, la pauta inmunosupresora que se utiliza es similar para todos los pacientes y se basa en la combinación de tacrolimus, micofenolato y prednisona, asociados o no a una pauta de inducción. Durante el primer año del trasplante, la supervivencia del paciente es superior al 95% y la del injerto (muerte no censurada) se sitúa alrededor del 90%. Las complicaciones más frecuentes durante el primer año son las infecciones (bacterianas y virales), que afectan al 30-50% de los pacientes, y el rechazo clínico y subclínico, que se observa hasta en el 25% de los pacientes. Estas 2 complicaciones reflejan el estado inmunitario del paciente y el efecto del tratamiento inmunosupresor. Desde el punto de vista epidemiológico, la edad avanzada del recep-

tor, la instrumentación del paciente mediante catéteres intravenosos y/o urinarios, la diabetes mellitus, la obesidad, el tratamiento con timoglobulina y la exposición a niveles altos de tacrolimus y/o micofenolato mofetilo se han considerado factores de riesgo de infección postrasplante. Existe consenso, en la comunidad de trasplante, sobre la necesidad de diseñar e implementar herramientas que permitan estratificar a los pacientes según el riesgo de infección y de rechazo, ya que ambos eventos representan los fenotipos extremos del grado de inmunosupresión. Estas herramientas deberían permitir ajustar la inmunosupresión según los principios de la medicina personalizada.

Por otra parte, durante los últimos años han aparecido en el paciente trasplantado renal infecciones que merecen una consideración específica. Una amenaza importante es el incremento progresivo en la incidencia de infecciones debidas a microorganismos resistentes a los antibióticos. Los receptores de trasplante renal son particularmente vulnerables al desarrollo de infecciones por gérmenes multirresistentes, ya que presentan una exposición prolongada al entorno sanitario, requieren procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasivos y están expuestos a antibióticos de amplio espectro. Además, la inmunosupresión aumenta la susceptibilidad a la infección y empeora su pronóstico, dado su efecto sobre la respuesta inmune del huésped. Finalmente, a principios de esta centuria se describió la infección por el poliovirus BK en el paciente trasplantado renal. Durante los últimos años hemos aprendido a detectar esta infección de forma precoz y a instaurar cambios en el tratamiento inmunosupresor para su tratamiento. Sin embargo, en la actualidad la viremia por este virus alcanza hasta el 5-10% de los receptores y, aunque poco frecuente (< 1%), sigue siendo una causa de pérdida del injerto.

## Correspondencia:

### Francesc Moreso

Servicio de Nefrología.  
Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.  
fjmoreso@vhebron.net

### Manuel Arias

Servicio de Nefrología.  
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.  
nefarm@gmail.com

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

Por todo ello, en esta edición del proyecto Prometeo se revisa el tópico sobre inmunosupresión e infecciones oportunistas. Los grupos y los expertos han revisado las evidencias clínicas sobre infecciones multirresistentes en el trasplante renal (grupo 1 y experto Dr. Oscar Len), sobre la monitorización de la respuesta inmune y la inmunosupresión (grupo 2 y experto Dr. José M. Aguado) y sobre la infección por virus del poliovirus BK (grupo 3 y experta Dra. Ana Sánchez-Fructuoso). Al igual que en ediciones anteriores, se ha realizado una revisión especial en población pediátrica (grupo 4).

Para terminar, queremos agradecer la colaboración prestada por Novartis, así como el esfuerzo de todos los miembros del proyecto para llevar a cabo esta revisión con éxito.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses potencial relacionado con los contenidos de este artículo.

# Marcadores biológicos de inmunosupresión en trasplantados de órgano sólido

José M. Aguado, Mario Fernández Ruiz

Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario 12 de Octubre, Instituto de Investigación i+12, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid

Nefrología Sup Ext 2018;9(2):3-16

## RESUMEN

Las complicaciones infecciosas siguen siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad después del trasplante de órgano sólido y, en gran medida, dependerán del estado neto de inmunosupresión logrado con los regímenes de inmunosupresión actuales. La aplicación de estrategias de monitorización inmunológica en receptores de trasplante de órgano sólido permitiría adaptar las prácticas de inmunosupresión y profilaxis de acuerdo con el riesgo real de infección del individuo.

El control inmunológico puede ser específico del patógeno o no específico. El control inmune no específico puede basarse en la cuantificación en sangre periférica de biomarcadores que reflejan el estado de un brazo determinado de la respuesta inmune (inmunoglobulinas séricas y factores del complemento, subpoblaciones de linfocitos, forma soluble del CD30) o en la evaluación funcional de la capacidad de respuesta de las células T (liberación de trifosfato de adenosina intracelular después de un estímulo mitogénico).

Además, actualmente están disponibles varios métodos para monitorizar las respuestas específicas de patógenos, como la respuesta inmune mediada por células T específicas de citomegalovirus, basada en la liberación de interferón- $\gamma$ , tinción intracelular de citocinas o tecnología de tetrámeros complejos mayores de histocompatibilidad principal. Esta revisión resume la evidencia clínica, hasta la fecha, que apoya el uso de estos enfoques para evaluar el estado inmune posterior al trasplante, así

como sus potenciales limitaciones. Será necesario, en cualquier caso, realizar estudios de intervención que estén basados en estas estrategias de control inmunitario.

## MONITORIZACIÓN INMUNOLÓGICA EN EL TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

Tras haber demostrado su impacto favorable en términos de supervivencia y calidad de vida, el trasplante renal (TR) constituye una alternativa terapéutica ampliamente establecida en pacientes con enfermedad renal crónica, tanto si ya se encuentran sometidos a técnicas de reemplazo renal como si aún permanecen en situación de prediálisis<sup>1,2</sup>. La supervivencia del injerto censurada por muerte ha experimentado un avance notable en las últimas décadas, como consecuencia de la introducción de regímenes de inmunosupresión más potentes que han permitido reducir la incidencia de rechazo agudo a cifras inferiores al 12%<sup>3-5</sup>. No obstante, los pacientes sometidos a TR siguen sufriendo un exceso de morbimortalidad respecto a la población general derivado de los efectos deletéreos a medio y largo plazo del tratamiento inmunosupresor, que conducen a un mayor riesgo de infecciones, eventos cardiovasculares y neoplasia de novo<sup>5,6</sup>. En concreto, las complicaciones infecciosas suponen una de las principales causas de muerte con injerto funcionante y se sitúan en orden de frecuencia solo por detrás de la mortalidad de origen cardiovascular<sup>6</sup>.

La introducción en la práctica clínica de estrategias de monitorización inmunológica durante el seguimiento postrasplante podría conducir a la minimización de estos eventos adversos a través del ajuste individualizado del tratamien-

---

**Correspondencia:** José M. Aguado  
Unidad de Enfermedades Infecciosas.  
Centro de Actividades Ambulatorias.  
Hospital Universitario 12 de Octubre.  
Carretera de Andalucía, km 5.400. 28041 Madrid.  
[jaguadog1@gmail.com](mailto:jaguadog1@gmail.com)

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

# Revisiones

to, con arreglo al estado global de inmunosupresión en un paciente dado, como ha demostrado un reciente ensayo clínico basado en la determinación mediante un test comercial de los niveles intracelulares de trifosfato de adenosina en linfocitos T CD4<sup>+</sup> estimulados con un mitógeno inespecífico<sup>7</sup>. Idealmente, la estrategia de monitorización debería estar fundamentada en biomarcadores sensibles y específicos, capaces de compendiar la naturaleza multidimensional de la respuesta inmune (tanto innata como adaptativa) del huésped, cuya determinación fuera sencilla y reproducible desde un punto de vista técnico, y que pudieran ser puestos en conocimiento del clínico en un corto período, a fin de permitir la toma de decisiones terapéuticas<sup>8</sup>.

Hasta la fecha, la única estrategia con un grado significativo de implantación en la práctica asistencial se limita a la monitorización de los niveles plasmáticos de fármacos inmunosupresores, principalmente anticalcineurínicos e inhibidores de la diana de la rapamicina en células de mamífero (*mammalian target of rapamycin* [mTOR]). Se trata de un abordaje unidimensional de carácter farmacocinético<sup>9,10</sup>. La correlación entre la monitorización terapéutica de un determinado fármaco y el desarrollo de eventos clínicos es relativamente pobre, en particular en lo que respecta a la infección postrasplante y otras complicaciones asociadas al exceso de inmunosupresión<sup>11</sup>. Por otra parte, las técnicas actuales de monitorización terapéutica no permiten capturar el impacto sinérgico que los distintos tipos de agentes (anticalcineurínicos, antimetabolitos, corticosteroides e inhibidores de la mTOR) ejercen sobre la respuesta inmune. La determinación de niveles séricos tampoco permite evaluar el efecto de los anticuerpos monoclonales (p. ej., alemtuzumab o rituximab) o policlonales dirigidos frente a antígenos de la superficie de los linfocitos T o B, que con frecuencia se emplean como inducción<sup>12</sup> en regímenes de desensibilización en receptores de alto riesgo inmunológico<sup>13</sup> o en el tratamiento del rechazo agudo mediado por células<sup>14</sup>.

Las distintas estrategias de monitorización inmunológica aplicables al receptor de trasplante de órgano sólido (TOS) se pueden clasificar, desde un punto de vista pragmático y eminentemente funcional, en 2 grandes categorías. En primer lugar, citaremos las *estrategias de naturaleza no específica de patógeno*. Estas se articulan en torno a la deter-

minación estructurada (con arreglo a un cronograma establecido) a lo largo del período postrasplante de uno o más biomarcadores que proporcionen una evaluación, ya sea funcional o exclusivamente cuantitativa, de la respuesta inmune no circunscrita a un determinado microorganismo, toda vez que no se emplea un estímulo antigénico concreto<sup>8</sup>. Por tanto, se deben diferenciar de los abordajes que tienen por objeto explorar la magnitud y funcionalidad de la respuesta celular adaptativa frente a un microorganismo concreto, habitualmente de naturaleza viral, y que englobaremos bajo el concepto de *estrategias específicas de patógeno*.

Estos últimos abordajes están fundamentados en la medición de citocinas implicadas en la respuesta con orientación Th<sub>1</sub> (habitualmente interferón- $\gamma$ ) en linfocitos T o B previamente estimulados con péptidos virales, lisados virales o células dendríticas infectadas con virus vivos, y emplean diversas plataformas técnicas tales como la tinción intracelular de citocinas mediante citometría de flujo o el ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay* [ELISA])<sup>15</sup>. Las estrategias de monitorización específicas de patógeno han experimentado un notable desarrollo en los últimos años, aunque circunscrito fundamentalmente a la inmunidad celular frente a citomegalovirus (CMV)<sup>16,17</sup>. No obstante, disponemos de ciertas experiencias preliminares acerca de la monitorización postrasplante de la inmunidad celular específica frente a otros virus, como el virus de la varicela-zóster<sup>18,19</sup> o el poliomavirus BK<sup>20</sup>.

A continuación revisaremos las principales estrategias de monitorización inmunológica no específicas de patógeno, toda vez que conforman la justificación teórica de la presente investigación.

## NIVELES SÉRICOS DE INMUNOGLOBULINAS

La inmunidad humoral desempeña un papel crucial en la respuesta protectora, tanto innata como adaptativa, frente a los microorganismos causantes de infección. Interviene, entre otras funciones, en la opsonización y fagocitosis de bacterias encapsuladas (p. ej., *Streptococcus pneumoniae* o *Neisseria meningitidis*), en la activación del complemento o en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos<sup>21</sup>.

En el receptor de TR concurren una serie de factores que actúan de forma deletérea sobre este brazo efector inmune, entre los que destacan el síndrome de malnutrición-inflamación-aterosclerosis en el período de diálisis pretrasplante y el propio tratamiento inmunosupresor<sup>22</sup>. En ese sentido, algunos autores han sugerido una asociación entre el uso de mofetil micofenolato y la disminución de los niveles séricos de inmunoglobulina G (IgG), que podría estar mediada por el efecto directo de este fármaco sobre la funcionalidad de los linfocitos B<sup>23-25</sup>. También se ha observado que la administración de anticalcineurínicos o de bolos de corticosteroides en la terapia del rechazo agudo contribuye indirectamente a la alteración de la inmunidad humoral a través de un mecanismo inhibitorio sobre los linfocitos T CD4 Th<sub>2</sub> y sus citocinas (necesarios para la activación y expansión de los linfocitos B)<sup>22,26</sup>. Por todo ello, la hipogammaglobulinemia (HGG) es más frecuente en receptores de TR que en sujetos sanos o en pacientes con enfermedad renal crónica terminal no sometidos a trasplante. En un trabajo previo realizado por nuestro grupo sobre 226 receptores de TR, la prevalencia de HGG a expensas de IgG (HGG IgG), definida por niveles séricos < 700 mg/dl, aumentó desde el 6,6% en situación basal hasta el 52% en el primer mes postrasplante, para estabilizarse a continuación en el 31,4% al sexto mes<sup>27</sup>. En un metaanálisis basado en 579 receptores de TR incluidos en 6 estudios, la prevalencia de HGG IgG a lo largo del primer año postrasplante fue del 40%. Es destacable que el descenso de la concentración de IgG se clasificara como grave (< 400 mg/dl) hasta en el 8% de los casos<sup>28</sup>.

Desde el ya clásico trabajo de Wieneke et al, publicado hace más de 30 años, son múltiples los estudios que han analizado el impacto del desarrollo de HGG de novo sobre la incidencia de complicaciones infecciosas en distintos tipos de TOS<sup>25,27,29-34</sup>. En vista del papel de la inmunidad humoral en la respuesta frente a bacterias encapsuladas, no es sorprendente que la asociación patogénica más ampliamente documentada sea la que vincula HGG e infección bacteriana<sup>35</sup>. Por ejemplo, nuestro grupo demostró que los receptores de TR con HGG de cualquier clase (IgG, IgA o IgM) en el primer mes postrasplante presentan una mayor incidencia de infección de etiología bacteriana a lo largo de los meses siguientes tras ajustar en un modelo multivariante por potenciales confusores (edad del paciente o desarrollo previo de rechazo, entre otros)<sup>27</sup>. De hecho, obser-

vamos una suerte de “gradiente de riesgo” según el cual la incidencia de infección bacteriana global, de bacteriemia y de pielonefritis aguda se incrementaba de forma progresiva conforme disminuían los niveles de IgG. Hasta la mitad de los receptores que presentaron niveles séricos de IgG < 500 mg/dl en el primer mes habían sufrido algún tipo de infección bacteriana al finalizar el sexto mes postrasplante. También hemos demostrado que la presencia de HGG IgG predice el desarrollo de diarrea por *Clostridium difficile* tras el TR<sup>36</sup> en la línea de trabajos previos en receptores de trasplante cardíaco<sup>37,38</sup>.

El impacto de las alteraciones adquiridas de la inmunidad humoral en receptores de TR y de otros tipos de TOS no se limita a la infección bacteriana. En el citado metaanálisis de Florescu et al, los pacientes con HGG IgG grave presentaron un riesgo incrementado de infección por CMV, aspergilosis invasiva y otras infecciones fúngicas<sup>28</sup>. Sin duda resulta más cuestionable establecer un nexo etiopatogénico directo entre los niveles de IgG y la susceptibilidad a herpesvirus y hongos filamentosos, toda vez que la inmunidad humoral juega un papel menor en la respuesta frente a estos microorganismos en comparación con la inmunidad celular<sup>39,40</sup>. No debe excluirse, por lo tanto, que la presencia de HGG actúe más bien como un “marcador de riesgo” capaz de identificar a pacientes más frágiles, con mayor carga de comorbilidad y peor estado nutricional<sup>41</sup>.

La monitorización de los niveles séricos de inmunoglobulinas presenta varias ventajas: disponibilidad, sencillez técnica (la determinación suele realizarse mediante nefelometría), bajo coste y existencia de puntos de corte validados en la bibliografía<sup>22</sup>. Otro de los principales atractivos de esta estrategia radica en la posibilidad de intervención a través de la terapia de reposición a partir de preparados de inmunoglobulina humana inespecífica por vía intravenosa (IgIV). Si se asume que la HGG juega un papel patogénico en el desarrollo de la infección postrasplante, su reversión permitiría disminuir la incidencia de esta complicación sin necesidad de modificar el tratamiento inmunosupresor y, por tanto, sin comprometer la supervivencia del injerto<sup>22</sup>. La administración periódica de IgIV y de preparados similares por vía subcutánea constituye un abordaje profiláctico de contrastada utilidad en la inmunodeficiencia variable común y otras inmunodeficiencias primarias por déficit de anticuerpos<sup>42</sup>.

## Revisiones

Por desgracia, la experiencia acumulada hasta el momento en el campo del TOS es limitada y de baja calidad metodológica, y ofrece resultados discordantes. Carbone et al comunicaron su experiencia con un grupo de 55 receptores de trasplante cardíaco con HGG IgG (< 600 mg/dl) y al menos un episodio previo de infección que fueron sometidos a una estrategia de reposición con IgIV (dosis de 300-400 mg/kg repetidas de forma mensual hasta alcanzar niveles de IgG > 750 mg/dl). Los autores observaron un descenso en la incidencia de infecciones graves una vez que se inició el tratamiento, así como la normalización de ciertos parámetros funcionales de inmunidad humoral (p. ej., títulos de anticuerpos antitoxoide tetánico), en ausencia de efectos adversos reseñables<sup>43</sup>. Recientemente han publicado una experiencia favorable con el uso de preparados por vía subcutánea<sup>44</sup>. Claustre et al obtuvieron resultados comparables en receptores de trasplante pulmonar, si bien el carácter retrospectivo y no aleatorizado limita la validez de su estudio<sup>45</sup>. Por el contrario, un ensayo clínico de diseño cruzado, también realizado en receptores de trasplante pulmonar con HGG IgG (< 500 mg/dl), que se aleatorizaron a recibir IgIV o placebo a lo largo de 2 períodos consecutivos de 12 semanas, no demostró diferencias en la incidencia de infección bacteriana, aun a pesar de que los niveles de IgG aumentaron de forma significativa tras la administración de IgIV. Hay que señalar, no obstante, que solo se incluyeron 11 pacientes en este ensayo<sup>46</sup>. Florescu et al tampoco pudieron demostrar que la administración periódica de IgIV tuviera un efecto aparente sobre la mortalidad o la supervivencia del injerto en un estudio retrospectivo basado en una cohorte reducida y heterogénea integrada por receptores de diversos tipos de TOS<sup>47</sup>. Hasta donde nosotros sabemos, no se ha publicado ningún estudio de esta naturaleza enfocado específicamente a receptores de TR. A esta limitada evidencia disponible hay que añadir que la reposición periódica con IgIV constituye una terapia de coste elevado y no exenta de riesgos (fenómenos tromboembólicos arteriales y venosos, reacciones transfusionales o hemólisis)<sup>48,49</sup>.

### NIVELES SÉRICOS DE COMPONENTES DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO

El sistema del complemento actúa como un instrumento efector de la respuesta inmune innata y adaptativa. Entre sus

funciones se incluyen la opsonización de bacterias encapsuladas, la puesta en marcha de reacciones anafilactoides, el aclaramiento de inmunocomplejos circulantes o la inducción de lisis celular<sup>50</sup>. Sus 3 vías de activación reconocen diversas señales, bien sean mediadas por anticuerpos (fracción cristalizante de IgM e IgG) o independientes de estos (secuencias poliméricas de la superficie de los microorganismos), y confluyen sobre C3, cuya activación resulta en la constitución de la convertasa de C5 (C4bC2aC3b en las vías clásica y asociada a lectinas y [C3b]<sub>2</sub>Bb en la vía alternativa). La convertasa de C5, a su vez, pone en marcha el complejo de ataque a membrana (C5b a C9) sobre la célula diana<sup>51</sup>.

La monitorización del sistema del complemento se ha realizado clásicamente mediante parámetros funcionales que cuantifican su capacidad hemolítica (CH<sub>50</sub> para la vía clásica y AP<sub>50</sub> para la alternativa)<sup>52</sup>. La relativa complejidad técnica de este abordaje, no obstante, limita su aplicabilidad en la práctica habitual. La determinación mediante nefelometría o ELISA de los niveles séricos de algunos de sus componentes, como C3, C4 o la lectina fijadora de manosa (*mannose binding lectin* [MBL]), supone una alternativa más accesible<sup>53</sup>. Otra aproximación consiste en el análisis de los determinantes genéticos que modulan la concentración sérica de MBL. Se ha caracterizado una serie de polimorfismos de nucleótido único (*single nucleotide polymorphisms* [SNP]) en el exón 1 y en la región promotora del gen *MBL2*, localizado en el cromosoma 10 y que codifica dicho componente de la vía de las lectinas<sup>54</sup>. Los alelos variantes de estos SNP originan defectos en la expresión del gen y en la polimerización de la proteína que, en gran parte, son responsables de la amplia variabilidad interpersonal observada en la concentración sérica de MBL. Así, se estima que hasta la tercera parte de la población mundial presenta niveles deficientes de MBL, con notables diferencias étnicas en su distribución<sup>55</sup>.

En varios estudios, se ha evaluado la utilidad de la monitorización de ciertos componentes del sistema del complemento a la hora de individualizar el riesgo de infección tras el TR. Nuestro grupo determinó las concentraciones de C3 y C4 en situación basal (pretrasplante) y en los meses primero y sexto postrasplante en una cohorte de 270 pacientes<sup>56</sup>. Como era previsible a la luz de la posición esencial que ocupa C3 en la cascada del complemento, este biomar-

cador se reveló más útil que C4. En concreto, la hipocomplementemia (HCC) a expensas de C3 en el primer mes (definida por niveles séricos de C3 < 84 mg/dl) estuvo presente en el 20% de los pacientes y se identificó como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de infección global y bacteriana durante los siguientes meses. La HCC C3 en el sexto mes también se asoció con el desarrollo de infección bacteriana tardía. Es destacable que la mortalidad global fuera significativamente mayor en el grupo de pacientes con niveles disminuidos de C3 en el primer mes<sup>56</sup>. Otros autores han comunicado asociaciones similares entre la HCC y la incidencia de infección tras el trasplante cardíaco<sup>57</sup> y hepático<sup>58</sup>.

Las inmunidades innata y adaptativa ejercen funciones parcialmente complementarias. Se ha sugerido que la inmunosupresión que acompaña al TOS, al actuar de forma preferente sobre la respuesta adaptativa, permite poner de manifiesto deficiencias constitutivas en el sistema del complemento que carecen de impacto clínico aparente en el huésped inmunocompetente<sup>59</sup>. Esta hipótesis cobra especial relevancia al considerar el efecto de los niveles de MBL y de sus determinantes genéticos sobre la susceptibilidad a la infección. Manuel et al publicaron un caso de bacteriemia meningocócica en un receptor de TR con valores normales de C3, C4 y CH<sub>50</sub>, pero indetectables de MBL<sup>60</sup>. Broeders et al observaron un mayor riesgo de sepsis y de infección respiratoria en receptores de TR con niveles disminuidos de MBL<sup>32</sup>. En receptores de trasplante renopancreático simultáneo, Verschuren et al demostraron que cada incremento de 500 ng/ml en la concentración basal de MBL se asociaba a un descenso en el riesgo posterior de infección de tracto urinario y de sepsis de origen urológico<sup>61</sup>. Todos estos hallazgos son congruentes con la mayor incidencia de *shock* séptico y otras infecciones que ha sido demostrada en receptores de injertos hepáticos procedentes de donantes portadores del alelo variante (O) en el exón 1 del gen *MBL2*, en comparación con los que reciben órganos de sujetos con el alelo salvaje (hay que señalar que la MBL se sintetiza mayoritariamente en el hígado, por lo que el genotipo del donante es el principal factor que determina sus niveles séricos tras el trasplante hepático)<sup>62,63</sup>.

El papel de la MBL como molécula de reconocimiento de patrones (*pattern recognition molecule*) explica igualmente

su participación en la inmunidad antiviral. Se ha observado una mayor incidencia de infección asintomática y de enfermedad por CMV tras la interrupción de la profilaxis con valganciclovir en receptores de TR de alto riesgo con niveles basales de MBL disminuidos (< 500 ng/ml)<sup>64</sup>. En el contexto del trasplante hepático<sup>65</sup> y pulmonar<sup>66</sup> se han comunicado resultados similares. Otro estudio, por el contrario, no pudo concluir que los niveles basales de MBL modificaran el riesgo de infección o de enfermedad por CMV en receptores de TR, si bien los autores describieron una asociación entre esta complicación y la concentración de MASP-2 (*MBL-associated serine protease 2*), una proteasa involucrada en la vía de activación asociada a las lectinas<sup>67,68</sup>.

## CUANTIFICACIÓN DE SUBPOBLACIONES LINFOCITARIAS EN SANGRE PERIFÉRICA

El empleo del recuento de determinadas subpoblaciones linfocitarias en sangre periférica como marcador subrogado del grado de inmunosupresión y, por tanto, del riesgo de infección postrasplante supone una extrapolación plausible al contexto del TR de la experiencia adquirida en otros huéspedes inmunodeprimidos<sup>8</sup>. Por ejemplo, el recuento de linfocitos T CD4<sup>+</sup> se emplea desde hace décadas para estratificar el riesgo de infección oportunista en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y para establecer la indicación de profilaxis<sup>69</sup>. Se ha propuesto un abordaje similar para la linfocitopenia T CD4<sup>+</sup> idiopática<sup>70</sup>. Como se ha comentado, el uso de agentes depletores linfocitarios es frecuente en receptores de TR. Tanto los anticuerpos monoclonales anti-CD3 (muromonab-CD3 [OKT-3]) y anti-CD52 (alemtuzumab) como los policlonales, entre los que destaca la globulina antitimocítica policlonal (*antithymocyte globulin* [ATG]) derivada de conejo, ejercen un profundo impacto sobre el recuento linfocitario en sangre periférica que puede extenderse hasta más allá del primer año tras su administración<sup>71,72</sup>. El incremento del riesgo de infección postrasplante vinculado a estas terapias está bien documentado<sup>73,74</sup> y justifica las actuales recomendaciones de estrategias específicas de prevención frente a la infección por CMV<sup>75,76</sup>. De forma análoga, y siguiendo la pauta establecida en el paciente con VIH, se contempla igualmente

## Revisiones

la monitorización de los linfocitos T CD4<sup>+</sup>, con el fin de individualizar la duración de la profilaxis frente a *Pneumocystis jirovecii* en pacientes oncohematológicos previamente tratados con alemtuzumab o análogos de purinas<sup>77</sup>.

Sobre la base de estas evidencias preliminares, son varios los estudios que han demostrado que los receptores de TR con recuentos disminuidos de linfocitos T CD4<sup>+</sup> tienen un mayor riesgo de infección por patógenos oportunistas (predominantemente intracelulares), con especial relevancia en el caso de *P. jirovecii*<sup>78-80</sup>. En un estudio reciente, el número de linfocitos T CD4<sup>+</sup> fue significativamente menor en pacientes con neumonía por *P. jirovecii* respecto al grupo control, integrado por receptores de TR que también se habían sometido a un lavado broncoalveolar, pero en los que no se identificó este microorganismo. En el análisis multivariante, la presencia de linfocitopenia absoluta (< 750 células/μl) a lo largo de los 50 días previos al diagnóstico actuó como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de esta complicación<sup>81</sup>. Algunos autores han sugerido que la administración generalizada de profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol durante los primeros meses tras el TR está retrasando el período de riesgo clásicamente asumido para la infección por *P. jirovecii*, con un aumento progresivo de casos de aparición muy tardía (a partir del primer año postrasplante)<sup>81-83</sup>. De este modo, la monitorización selectiva del recuento de linfocitos T CD4<sup>+</sup> tras determinados eventos que obliguen a incrementar el tratamiento inmunosupresor (p. ej., un rechazo agudo) permitiría identificar a los pacientes que podrían beneficiarse de la prolongación o reintroducción de la profilaxis frente a *Pneumocystis* en una estrategia de evaluación individual del riesgo de infección.

En el escenario específico del receptor de TR con infección por el VIH, Carter et al observaron que la presencia de un recuento de linfocitos T CD4<sup>+</sup> < 200 células/μl a lo largo del seguimiento se asoció al desarrollo de infección grave y oportunista, si bien el tamaño muestral analizado era pequeño (n = 20). Como cabía esperar, los pacientes sometidos a inducción con ATG mantuvieron recuentos linfocitarios más bajos que los que recibieron anticuerpos monoclonales anti-CD25 (daclizumab o basiliximab)<sup>84</sup>. En una cohorte de 42 receptores de TR, en su mayor parte

tratados con basiliximab, Calarota et al observaron un recuento de linfocitos T CD8<sup>+</sup> consistentemente menor durante los primeros meses postrasplante entre los pacientes que desarrollaron alguna infección oportunista<sup>85</sup>. Nuestro grupo también ha explorado esta estrategia de monitorización inmunológica en 304 receptores de TR, en los que llevamos a cabo la determinación de linfocitos totales y de diversas subpoblaciones linfocitarias (linfocitos T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup>, linfocitos B y linfocitos *natural killer* [NK]) en varios puntos (situación basal y meses primero y sexto)<sup>86</sup>. Entre otros hallazgos, comprobamos que la cinética de cada una de estas subpoblaciones difería marcadamente según el tipo de terapia de inducción administrada. Así, el recuento de linfocitos T CD4<sup>+</sup> presentó un acusado nadir al primer mes en los pacientes tratados con ATG, mientras que aumentaba ligeramente respecto a la basal entre los que no recibieron inducción o esta consistió en basiliximab. La cinética de los linfocitos T CD8<sup>+</sup> fue similar, aunque con diferencias menos evidentes. Por este motivo, analizamos de forma separada en cada uno de estos 2 grupos el papel predictivo de las subpoblaciones. Entre los pacientes que recibieron ATG, la presencia de linfocitopenia T CD4<sup>+</sup> (recuento < 50 células/μl) en el primer mes se asoció al desarrollo de infección oportunista y, particularmente, de enfermedad por CMV durante el período posterior (meses 1 a 6). En el grupo sin inducción o tratado con basiliximab fueron los linfocitos T CD8<sup>+</sup> los que exhibieron mejor capacidad predictiva, de forma que la presencia de linfocitopenia a expensas de esta subpoblación (recuento < 100 células/μl) incrementó de forma significativa el riesgo de infección oportunista global. Ambos puntos de corte presentaron excelentes valores predictivos negativos (> 83%) para el posterior desarrollo de infección, lo cual permitiría individualizar a un subgrupo de receptores de muy bajo riesgo, en los cuales sería factible discontinuar las profilaxis habituales<sup>86</sup>. Recientemente hemos comunicado una asociación similar entre el recuento de linfocitos NK y el riesgo de infección fúngica invasiva tras el TOS<sup>87</sup>. Por último, la validez de la monitorización de ciertas subpoblaciones en sangre periférica (linfocitos T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup>), como aproximación a la evaluación del estado neto de inmunosupresión, se ha visto corroborada en una serie de estudios, incluida nuestra experiencia, que relacionan el desarrollo de neoplasia de novo postrasplante<sup>88-90</sup> con la presencia de linfopenia<sup>91</sup>.

## OTRAS ESTRATEGIAS DE MONITORIZACIÓN INMUNOLÓGICA

De forma más breve se revisan otros biomarcadores (sin especificidad por patógeno) que ofrecen igualmente oportunidades para la evaluación inmunológica en el receptor de TOS.

### Monitorización de niveles séricos de la forma soluble de CD30

CD30 es una glucoproteína transmembrana perteneciente a la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral y del factor de crecimiento neural<sup>92</sup>, clásicamente empleado como marcador de la célula de Reed-Sternberg en el linfoma de Hodgkin<sup>93</sup>. CD30 también se expresa en linfocitos T y B normales, linfocitos NK y células dendríticas<sup>94</sup>. Si bien su misión biológica aún no se ha dilucidado plenamente, se cree que participa en la regulación del balance Th<sub>1</sub>/Th<sub>2</sub> de la respuesta celular y en la generación de linfocitos T de memoria<sup>95</sup>. La coestimulación con células que expresan CD30 induce a los linfocitos T a polarizarse en sentido Th<sub>2</sub> y a sintetizar el correspondiente repertorio de citocinas (como interleucina [IL]-4 o IL-13)<sup>96,97</sup>. Además de la forma de superficie celular (de 120 kDa), existe una forma soluble de 85 kDa (sCD30) generada tras la separación enzimática de su porción extracelular por parte de una metaloproteasa<sup>98</sup> y que es liberada al plasma durante el proceso de activación de los linfocitos T<sup>99</sup>. La monitorización de sCD30 ha recibido una creciente atención en los últimos años como estrategia de monitorización inmunológica en el TR<sup>94,100</sup>. Varios estudios han mostrado que los niveles basales de sCD30 se relacionan de forma inversa con la supervivencia del injerto<sup>100-104</sup>. Este efecto deletéreo sobre el pronóstico del injerto es sinérgico al ejercido por la sensibilización pretrasplante o el número de incompatibilidades del antígeno leucocitario humano (*human leukocyte antigen* [HLA]) entre donante y receptor<sup>105</sup>. Se ha sugerido que los niveles elevados de sCD30, en su condición de marcador de activación de la subpoblación linfocitaria Th<sub>2</sub>, son mejor predictor del riesgo de rechazo humoral que del de rechazo celular<sup>94,106</sup>.

La utilidad de sCD30 como biomarcador del riesgo de infección postrasplante se ha explorado en un número redu-

cido de trabajos con resultados discordantes. Un estudio realizado entre receptores de TR demostró que los pacientes que sufrieron algún episodio de neumonía partían de niveles basales de sCD30 significativamente menores respecto a los que permanecieron libres de esta complicación<sup>107</sup>. Nikaein et al también observaron que las concentraciones pretrasplante reducidas de sCD30 se asociaban a un mayor riesgo de infección tras el trasplante cardíaco<sup>108</sup>. Sin embargo, estos mismos autores comunicaron la asociación inversa (niveles basales más elevados de sCD30 en pacientes con infección posterior) en el contexto del TR<sup>109</sup>. En nuestra experiencia con 101 receptores de TR, los niveles basales de sCD30 fueron significativamente mayores en los pacientes que desarrollaron alguna infección bacteriana durante los primeros 12 meses postrasplante, asociación que se mantuvo después de ajustar por otras variables en un modelo multivariante. Nuestra hipótesis, como explicación de esta asociación inversa, es que el nivel de sCD30 actúa fundamentalmente como un marcador de actividad de los linfocitos Th<sub>2</sub>, que ofrecen una respuesta protectora frente a patógenos bacterianos menos eficaz que los linfocitos con diferenciación Th<sub>1</sub> o Th<sub>17</sub><sup>94</sup>.

### Monitorización de la viremia por virus de Epstein-Barr y anellovirus

La monitorización, mediante técnicas moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction* [PCR]), de la carga viral en sangre completa o muestras acelulares de determinados virus que infectan de forma latente al hospedador y cuyo control replicativo reside en la inmunidad celular adaptativa puede ofrecer una aproximación a la competencia inmunológica del receptor de TOS. La reactivación de estos virus latentes, aun siendo asintomática, constituiría un parámetro subrogado del grado de funcionalidad de la respuesta inmune. Según esta hipótesis podríamos disponer de biomarcadores muy sensibles que actuarían como un “sumatorio funcional” de la carga global de inmunosupresión. Hasta ahora, los agentes explorados con esta finalidad han sido fundamentalmente 2: el virus de Epstein-Barr (VEB) y los miembros de la familia *Anelloviridae* (anellovirus). El primero de ellos tiene la capacidad, gracias a un amplio repertorio de mecanismos de evasión inmune, de establecer una infección

# Revisiones

latente en el compartimento de linfocitos B que dura toda la vida del huésped<sup>110</sup>. Se ha comprobado que la reactivación del VEB es un fenómeno frecuente en receptores de TOS<sup>111-113</sup>. Si bien este fenómeno replicativo es subclínico en la mayor parte de las ocasiones, puede llegar a producir daño orgánico directo o contribuir indirectamente a la patogénesis del síndrome linfoproliferativo postrasplante<sup>114</sup>. Varios grupos, incluyendo el nuestro, han trabajado evaluando el papel de la viremia del VEB como marcador de competencia funcional de la respuesta inmune celular en receptores de trasplante cardíaco, pulmonar y renal<sup>115-117</sup>.

Los anellovirus, por su parte, son virus ADN de pequeño tamaño carentes de envoltura, que exhiben una gran diversidad genética<sup>118</sup>. El primer anellovirus identificado fue denominado torque teno virus (TTV)<sup>119</sup>, seguido 3 años después del torque teno minivirus (TTMV)<sup>120</sup>. La primoinfección tiene lugar en edades tempranas a través de diversas vías, tras lo que establecen una infección latente, fundamentalmente en células mononucleares de sangre periférica<sup>121</sup>. De este modo, la prevalencia de infección por TTV y TTMV en población general adulta supera el 90% y su replicación transitoria a bajo nivel es frecuente entre sujetos inmunocompetentes<sup>122</sup>. Hasta la fecha, no se ha podido demostrar ningún efecto patogénico directamente atribuible en el ser humano (“virus huérfanos”). No obstante, varios estudios han demostrado que la reactivación de la infección latente por anellovirus es más frecuente en pacientes con enfermedades crónicas debilitantes, cáncer o infección por el VIH, que en sujetos sanos<sup>123-126</sup>. Este hallazgo se podría explicar por el papel fundamental que la inmunidad mediada por células desempeña en el control de la replicación viral. Sobre la base de esta evidencia se ha tratado de evaluar la potencial utilidad que la monitorización de la viremia por anellovirus (fundamentalmente por TTV) podría tener como aproximación a la carga global de inmunosupresión en diversos tipos de receptores de TOS, incluyendo el renal<sup>127</sup>, el hepático<sup>128,129</sup> y el pulmonar<sup>130</sup>.

## LIMITACIONES DE ESTUDIOS PREVIOS

En vista de la evidencia científica expuesta, la aplicación de estrategias de monitorización inmunológica basadas en biomarcadores sin especificidad por patógeno ofrecería, sobre

el papel, la posibilidad de individualizar el riesgo de infección en receptores de TR. Si bien se han realizado avances prometedores en este sentido, la evidencia basada en ensayos clínicos u otras estrategias de intervención es hasta el momento escasa<sup>7,44-46</sup>. Además, la mayor parte de los estudios previos se ven limitados por su reducido tamaño muestral, habitualmente circunscrito a un único centro y con períodos de seguimiento tras el trasplante relativamente cortos. Los mecanismos moleculares y celulares implicados en la respuesta frente a la infección son complejos y, con frecuencia, redundantes. Por desgracia, los trabajos publicados se centran, por regla general, en la monitorización de un único biomarcador o parámetro inmunológico, adoleciendo así de una naturaleza unidimensional. Sin embargo, el diseño de cualquier estrategia de monitorización debe ponderar tanto la sensibilidad y especificidad del parámetro empleado, por un lado, como su disponibilidad y aplicabilidad en la práctica clínica, por otro<sup>8</sup>. Por otra parte, la susceptibilidad individual a la infección no solo está condicionada por la situación inmunológica del huésped. Otros factores, tales como la enfermedad de base, la función del injerto, las manipulaciones quirúrgicas, los procedimientos invasivos o el estado nutricional, contribuyen igualmente<sup>131</sup>.

Nuestro grupo ha venido trabajando a lo largo de los últimos años en la utilidad y aplicabilidad clínicas de una serie de estrategias de monitorización postrasplante basadas en parámetros evaluados de forma independiente: recuento de subpoblaciones linfocitarias en sangre periférica<sup>86,91,132,133</sup>, niveles séricos de inmunoglobulinas<sup>27,36</sup> y niveles séricos de componentes del sistema del complemento<sup>56</sup>. La elaboración y posterior validación de un modelo predictivo multidimensional que incorporara varios de estos biomarcadores, así como otras variables seleccionadas de naturaleza clínica, podrían ser de utilidad a la hora de asignar un riesgo concreto de infección a cada receptor de TR, facilitando decisiones clínicas relacionadas con el ajuste del tratamiento inmunosupresor o la indicación y duración de la profilaxis antimicrobiana.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses potencial relacionado con los contenidos de este artículo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999;341:1725-30.
2. Laupacis A, Keown P, Pus N, Krueger H, Ferguson B, Wong C, et al. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney Int.* 1996;50:235-42.
3. Womer KL, Kaplan B. Recent developments in kidney transplantation--a critical assessment. *Am J Transplant.* 2009;9:1265-71.
4. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gurkan A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med.* 2007;357:2562-75.
5. Ojo AO, Morales JM, González-Molina M, Steffick DE, Luan FL, Merion RM, et al. Comparison of the long-term outcomes of kidney transplantation: USA versus Spain. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:213-20.
6. Hernández D, Moreso F. Has patient survival following renal transplantation improved in the era of modern immunosuppression? *Nefrologia.* 2013;33:171-80.
7. Ravaioli M, Neri F, Lazzarotto T, Bertuzzo VR, Di Gioia P, Stacchini G, et al. Immunosuppression Modifications Based on an Immune Response Assay: Results of a Randomized, Controlled Trial. *Transplantation.* 2015;99:1625-32.
8. Fernández-Ruiz M, Kumar D, Humar A. Clinical immune-monitoring strategies for predicting infection risk in solid organ transplantation. *Clin Transl Immunology.* 2014;3:e12.
9. Fleming JN, Weimert NA. Novel strategies for immune monitoring in kidney transplant recipients. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2010;17:e63-77.
10. Kuypers DR, Le Meur Y, Cantarovich M, Tredger MJ, Tett SE, Cattaneo D, et al. Consensus report on therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in solid organ transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:341-58.
11. Shihab F, Christians U, Smith L, Wellen JR, Kaplan B. Focus on mTOR inhibitors and tacrolimus in renal transplantation: pharmacokinetics, exposure-response relationships, and clinical outcomes. *Transpl Immunol.* 2014;31:22-32.
12. Van der Zwan M, Baan CC, Van Gelder T, Hesselink DA. Review of the Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Alemtuzumab and Its Use in Kidney Transplantation. *Clin Pharmacokinet.* 2018;57:191-207.
13. Ge S, Karasyov A, Sinha A, Petrosyan A, Lovato D, Thomas DL, et al. Cytomegalovirus Immunity After Alemtuzumab Induction in Desensitized Kidney Transplant Patients. *Transplantation.* 2017;101:1720-6.
14. Webster AC, Wu S, Tallapragada K, Park MY, Chapman JR, Carr SJ. Polyclonal and monoclonal antibodies for treating acute rejection episodes in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;7:CD004756.
15. Sester M, Leboeuf C, Schmidt T, Hirsch HH. The "ABC" of Virus-Specific T Cell Immunity in Solid Organ Transplantation. *Am J Transplant.* 2016;16:1697-706.
16. Egli A, Humar A, Kumar D. State-of-the-art monitoring of cytomegalovirus-specific cell-mediated immunity after organ transplant: a primer for the clinician. *Clin Infect Dis.* 2012;55:1678-89.
17. Manuel O, Husain S, Kumar D, Zayas C, Mawhorter S, Levi ME, et al. Assessment of cytomegalovirus-specific cell-mediated immunity for the prediction of cytomegalovirus disease in high-risk solid-organ transplant recipients: a multicenter cohort study. *Clin Infect Dis.* 2013;56:817-24.
18. Salem Fourati I, Grenier AJ, Jolette E, Merindol N, Ovetchkine P, Soudeyns H. Development of an IFN-gamma ELISpot assay to assess varicella-zoster virus-specific cell-mediated immunity following umbilical cord blood transplantation. *J Vis Exp.* 2014;(89):51643.
19. Van der Heiden PL, De Boer R, Van der Steen DM, Kester MG, Van der Hoorn MW, Haarman WM, et al. Identification of varicella-zoster virus-specific CD8 T cells in patients after T-cell-depleted allogeneic stem cell transplantation. *J Virol.* 2009;83:7361-4.
20. Leboeuf C, Wilk S, Achermann R, Binet I, Golshayan D, Hadaya K, et al. BK Polyomavirus-Specific 9mer CD8 T Cell Responses Correlate With Clearance of BK Viremia in Kidney Transplant Recipients: First Report From the Swiss Transplant Cohort Study. *Am J Transplant.* 2017;17:2591-600.
21. Kaveri S. Advances in the treatment of primary and secondary immune deficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013;13 Suppl 2:S51-2.
22. Mawhorter S, Yamani MH. Hypogammaglobulinemia and infection risk in solid organ transplant recipients. *Curr Opin Organ Transplant.* 2008;13:581-5.
23. Keven K, Sahin M, Kutlay S, Sengul S, Erturk S, Ersoz S, et al. Immunoglobulin deficiency in kidney allograft recipients: comparative effects of mycophenolate mofetil and azathioprine. *Transpl Infect Dis.* 2003;5:181-6.
24. Ganschow R, Lyons M, Kemper MJ, Burdelski M. B-cell dysfunction and depletion using mycophenolate mofetil in a pediatric combined liver and kidney graft recipient. *Pediatr Transplant.* 2001;5:60-3.

# Revisiones

25. Yip NH, Lederer DJ, Kawut SM, Wilt JS, D'Ovidio F, Wang Y, et al. Immunoglobulin G levels before and after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:917-21.
26. Corales R, Chua J, Mawhorter S, Young JB, Starling R, Tomford JW, et al. Significant post-transplant hypogammaglobulinemia in six heart transplant recipients: an emerging clinical phenomenon? *Transpl Infect Dis.* 2000;2:133-9.
27. Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Varela-Pena P, Lora-Pablos D, García-Reyne A, González E, et al. Monitoring of immunoglobulin levels identifies kidney transplant recipients at high risk of infection. *Am J Transplant.* 2012;12:2763-73.
28. Florescu DF, Kalil AC, Qiu F, Schmidt CM, Sandkovsky U. What is the impact of hypogammaglobulinemia on the rate of infections and survival in solid organ transplantation? A meta-analysis. *Am J Transplant.* 2013;13:2601-10.
29. Wieneke H, Otte B, Lang D, Heidenreich S. Predictive value of IgG subclass levels for infectious complications in renal transplant recipients. *Clin Nephrol.* 1996;45:22-8.
30. Yamani MH, Avery RK, Mawhorter SD, Young JB, Ratliff NB, Hobbs RE, et al. Hypogammaglobulinemia following cardiac transplantation: a link between rejection and infection. *J Heart Lung Transplant.* 2001;20:425-30.
31. Doron S, Ruthazer R, Werner BG, Rabson A, Snyderman DR. Hypogammaglobulinemia in liver transplant recipients: incidence, timing, risk factors, and outcomes. *Transplantation.* 2006;81:697-703.
32. Broeders EN, Wissing KM, Hazzan M, Ghisdal L, Hoang AD, Noel C, et al. Evolution of immunoglobulin and mannose binding protein levels after renal transplantation: association with infectious complications. *Transpl Int.* 2008;21:57-64.
33. Farmer DG, Kattan OM, Wozniak LJ, Marcus E, Ponthieux S, Hwang V, et al. Incidence, timing, and significance of early hypogammaglobulinemia after intestinal transplantation. *Transplantation.* 2013;95:1154-9.
34. Yoshizumi T, Shirabe K, Ikegami T, Yamashita N, Mano Y, Yoshiya S, et al. Decreased immunoglobulin G levels after living-donor liver transplantation is a risk factor for bacterial infection and sepsis. *Transpl Infect Dis.* 2014;16:225-31.
35. Wood P. Primary antibody deficiency syndromes. *Ann Clin Biochem.* 2009;46:99-108.
36. Origuen J, Fernández-Ruiz M, Lumbreras C, Orellana MA, López-Medrano F, Ruiz-Merlo T, et al. Potential role of post-transplant hypogammaglobulinemia in the risk of *Clostridium difficile* infection after kidney transplantation: a case-control study. *Infection.* 2015;43:413-22.
37. Muñoz P, Palomo J, Yañez J, Bouza E. Clinical microbiological case: a heart transplant recipient with diarrhea and abdominal pain. Recurring *C. difficile* infection. *Clin Microbiol Infect.* 2001;7:451-2, 458-9.
38. Muñoz P, Giannella M, Alcalá L, Sarmiento E, Fernández Yañez J, Palomo J, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in heart transplant recipients: is hypogammaglobulinemia the answer? *J Heart Lung Transplant.* 2007;26:907-14.
39. Crough T, Khanna R. Immunobiology of human cytomegalovirus: from bench to bedside. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22:76-98.
40. Lass-Flörl C, Roilides E, Löffler J, Wilflingseder D, Romani L. Minireview: host defence in invasive aspergillosis. *Mycoses.* 2013;56:403-13.
41. Avery RK, Blumberg EA. Hypogammaglobulinemia: time to re-evaluate? *Am J Transplant.* 2013;13:2517-8.
42. Aguilar C, Malphettes M, Donadieu J, Chandresis O, Coignard-Biehler H, Catherinot E, et al. Prevention of infections during primary immunodeficiency. *Clin Infect Dis.* 2014;59:1462-70.
43. Carbone J, Sarmiento E, Del Pozo N, Rodríguez-Molina JJ, Navarro J, Fernández-Yañez J, et al. Restoration of humoral immunity after intravenous immunoglobulin replacement therapy in heart recipients with post-transplant antibody deficiency and severe infections. *Clin Transplant.* 2012;26:E277-83.
44. Carbone J, Palomo J, Fernández-Yañez J, Sarmiento E. Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in a heart transplant recipient with severe recurrent infections. *Heart Lung Vessel.* 2015;7:256-9.
45. Claustre J, Quetant S, Camara B, France M, Schummer G, Bedouch P, et al. Nonspecific immunoglobulin replacement in lung transplantation recipients with hypogammaglobulinemia: a cohort study taking into account propensity score and immortal time bias. *Transplantation.* 2015;99:444-50.
46. Lederer DJ, Philip N, Rybak D, Arcasoy SM, Kawut SM. Intravenous immunoglobulin for hypogammaglobulinemia after lung transplantation: a randomized crossover trial. *PLoS One.* 2014;9:e103908.
47. Florescu DF, Kalil AC, Qiu F, Grant W, Morris MC, Schmidt CM, et al. Does increasing immunoglobulin levels impact survival in solid organ transplant recipients with hypogammaglobulinemia? *Clin Transplant.* 2014;28:1249-55.
48. Bonilla FA. Adverse effects of immunoglobulin G therapy: thromboembolism and haemolysis. *Clin Exp Immunol.* 2014;178 Suppl 1:72-4.
49. Ramírez E, Romero-Garrido JA, López-Granados E, Borobia AM, Pérez T, Medrano N, et al. Symptomatic thromboembolic events

- in patients treated with intravenous-immunoglobulins: results from a retrospective cohort study. *Thromb Res.* 2014;133:1045-51.
50. Ehrnthaller C, Ignatius A, Gebhard F, Huber-Lang M. New insights of an old defense system: structure, function, and clinical relevance of the complement system. *Mol Med.* 2011;17:317-29.
  51. Merle NS, Noe R, Halbwachs-Mecarelli L, Fremeaux-Bacchi V, Roumenina LT. Complement System Part II: Role in Immunity. *Front Immunol.* 2015;6:257.
  52. Takada A, Imamura Y, Takada Y. Relationships between the haemolytic activities of the human complement system and complement components. *Clin Exp Immunol.* 1979;35:324-8.
  53. Minchinton RM, Dean MM, Clark TR, Heatley S, Mullighan CG. Analysis of the relationship between mannose-binding lectin (MBL) genotype, MBL levels and function in an Australian blood donor population. *Scand J Immunol.* 2002;56:630-41.
  54. Ip WK, Takahashi K, Ezekowitz RA, Stuart LM. Mannose-binding lectin and innate immunity. *Immunol Rev.* 2009;230:9-21.
  55. Garred P, Larsen F, Seyfarth J, Fujita R, Madsen HO. Mannose-binding lectin and its genetic variants. *Genes Immun.* 2006;7:85-94.
  56. Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Varela-Pena P, Morales JM, García-Reyne A, San Juan R, et al. Hypocomplementemia in kidney transplant recipients: impact on the risk of infectious complications. *Am J Transplant.* 2013;13:685-94.
  57. Sarmiento E, Del Pozo N, Gallego A, Fernández-Yañez J, Palomo J, Villa A, et al. 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;14:526-39.
  58. Carbone J, Micheloud D, Salcedo M, Rincon D, Banares R, Clemente G, et al. Humoral and cellular immune monitoring might be useful to identify liver transplant recipients at risk for development of infection. *Transpl Infect Dis.* 2008;10:396-402.
  59. Asgari E, Zhou W, Sacks S. Complement in organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2010;15:486-91.
  60. Manuel O, Tarr PE, Venetz JP, Trendelenburg M, Meylan PR, Pascual M. Meningococcal disease in a kidney transplant recipient with mannose-binding lectin deficiency. *Transpl Infect Dis.* 2007;9:214-8.
  61. Verschuren JJ, Roos A, Schaapherder AF, Mallat MJ, Daha MR, De Fijter JW, et al. Infectious complications after simultaneous pancreas-kidney transplantation: a role for the lectin pathway of complement activation. *Transplantation.* 2008;85:75-80.
  62. Bouwman LH, Roos A, Terpstra OT, De Knijff P, Van Hoek B, Verspaget HW, et al. Mannose binding lectin gene polymorphisms confer a major risk for severe infections after liver transplantation. *Gastroenterology.* 2005;129:408-14.
  63. Cervera C, Balderramo D, Suárez B, Prieto J, Fuster F, Linares L, et al. Donor mannose-binding lectin gene polymorphisms influence the outcome of liver transplantation. *Liver Transpl.* 2009;15:1217-24.
  64. Manuel O, Pascual M, Trendelenburg M, Meylan PR. Association between mannose-binding lectin deficiency and cytomegalovirus infection after kidney transplantation. *Transplantation.* 2007;83:359-62.
  65. De Rooij BJ, Van der Beek MT, Van Hoek B, Vossen AC, Rogier Ten Hove W, Roos A, et al. Mannose-binding lectin and ficolin-2 gene polymorphisms predispose to cytomegalovirus (re)infection after orthotopic liver transplantation. *J Hepatol.* 2011;55:800-7.
  66. Kwakkel-van Erp JM, Paantjens AW, Van Kessel DA, Grutters JC, Van den Bosch JM, Van de Graaf EA, et al. Mannose-binding lectin deficiency linked to cytomegalovirus (CMV) reactivation and survival in lung transplantation. *Clin Exp Immunol.* 2011;165:410-6.
  67. Sagedal S, Thiel S, Hansen TK, Mollnes TE, Rollag H, Hartmann A. Impact of the complement lectin pathway on cytomegalovirus disease early after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:4054-60.
  68. Liman P, Babel N, Schachtner T, Unterwalder N, König J, Hofmann J, et al. Mannose-binding lectin deficiency is not associated with increased risk for polyomavirus nephropathy. *Transpl Immunol.* 2012;26:123-7.
  69. Masur H, Brooks JT, Benson CA, Holmes KK, Pau AK, Kaplan JE, et al. Prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: Updated Guidelines from the Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health, and HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2014;58:1308-11.
  70. Zonios DI, Falloon J, Bennett JE, Shaw PA, Chaitt D, Baseler MW, et al. Idiopathic CD4+ lymphocytopenia: natural history and prognostic factors. *Blood.* 2008;112:287-94.
  71. Mohty M. Mechanisms of action of antithymocyte globulin: T-cell depletion and beyond. *Leukemia.* 2007;21:1387-94.
  72. Morris EC, Rebello P, Thomson KJ, Peggs KS, Kyriakou C, Goldstone AH, et al. Pharmacokinetics of alemtuzumab used for in vivo and in vitro T-cell depletion in allogeneic transplantations: relevance for early adoptive immunotherapy and infectious complications. *Blood.* 2003;102:404-6.
  73. Issa NC, Fishman JA. Infectious complications of antilymphocyte therapies in solid organ transplantation. *Clin Infect Dis.* 2009;48:772-86.

# Revisiones

74. Kalil AC, Florescu MC, Grant W, Miles C, Morris M, Stevens RB, et al. Risk of serious opportunistic infections after solid organ transplantation: interleukin-2 receptor antagonists versus polyclonal antibodies. A meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2014;12:881-96.
75. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation.* 2013;96:333-60.
76. De la Torre-Cisneros J, Farinas MC, Caston JJ, Aguado JM, Cantisan S, Carratala J, et al. GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations for the management of cytomegalovirus infection in solid-organ transplant patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29:735-58.
77. Baden LR, Bensinger W, Angarone M, Casper C, Dubberke ER, Freifeld AG, et al. Prevention and treatment of cancer-related infections. *J Natl Compr Canc Netw.* 2012;10:1412-45.
78. De Castro N, Xu F, Porcher R, Pavie J, Molina JM, Peraldi MN. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in renal transplant recipients occurring after discontinuation of prophylaxis: a case-control study. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16:1375-7.
79. Struijk GH, Gijsen AF, Yong SL, Zwinderman AH, Geerlings SE, Lettinga KD, et al. Risk of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients long after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:3391-8.
80. Brunot V, Pernin V, Chartier C, Garrigue V, Vetromile F, Szwarc I, et al. An epidemic of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in a renal transplantation center: role of T-cell lymphopenia. *Transplant Proc.* 2012;44:2818-20.
81. Iriart X, Challan Belval T, Fillaux J, Esposito L, Lavergne RA, Cardeau-Desangles I, et al. Risk factors of *Pneumocystis pneumonia* in solid organ recipients in the era of the common use of posttransplantation prophylaxis. *Am J Transplant.* 2015;15:190-9.
82. Borstnar S, Lindic J, Tomazic J, Kandus A, Pikelj A, Prah J, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in renal transplant recipients: a national center experience. *Transplant Proc.* 2013;45:1614-7.
83. Pérez-Ordoño L, Hoyo I, Sanclemente G, Ricart MJ, Cofan F, Pérez-Villa F, et al. Late-onset *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2014;16:324-8.
84. Carter JT, Melcher ML, Carlson LL, Roland ME, Stock PG. Thymoglobulin-associated Cd4+ T-cell depletion and infection risk in HIV-infected renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2006;6:753-60.
85. Calarota SA, Zelini P, De Silvestri A, Chiesa A, Comolli G, Sarchi E, et al. Kinetics of T-lymphocyte subsets and posttransplant opportunistic infections in heart and kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2012;93:112-9.
86. Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Allende LM, Andrés A, García-Reyne A, Lumbreras C, et al. Kinetics of peripheral blood lymphocyte subpopulations predicts the occurrence of opportunistic infection after kidney transplantation. *Transpl Int.* 2014;27:674-85.
87. Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, San Juan R, Allende LM, Paz-Artal E, Aguado JM. Low Natural Cell Counts and Risk of Invasive Fungal Disease After Solid Organ Transplantation. *J Infect Dis.* 2016;213:873-4.
88. Ducloux D, Carron PL, Rebibou JM, Aubin F, Fournier V, Bresson-Vautrin C, et al. CD4 lymphocytopenia as a risk factor for skin cancers in renal transplant recipients. *Transplantation.* 1998;65:1270-2.
89. Ducloux D, Carron PL, Motte G, Ab A, Rebibou JM, Bresson-Vautrin C, et al. Lymphocyte subsets and assessment of cancer risk in renal transplant recipients. *Transpl Int.* 2002;15:393-6.
90. Thibaudin D, Alamartine E, Mariat C, Absi L, Berthoux F. Long-term kinetic of T-lymphocyte subsets in kidney-transplant recipients: influence of anti-T-cell antibodies and association with posttransplant malignancies. *Transplantation.* 2005;80:1514-7.
91. Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Allende LM, Andrés A, Paz-Artal E, Aguado JM. Assessing the risk of de novo malignancy in kidney transplant recipients: role for monitoring of peripheral blood lymphocyte populations. *Transplantation.* 2014;98:e36-7.
92. Smith CA, Gruss HJ, Davis T, Anderson D, Farrah T, Baker E, et al. CD30 antigen, a marker for Hodgkin's lymphoma, is a receptor whose ligand defines an emerging family of cytokines with homology to TNF. *Cell.* 1993;73:1349-60.
93. Falini B, Stein H, Pileri S, Canino S, Farabbi R, Martelli MF, et al. Expression of lymphoid-associated antigens on Hodgkin's and Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease. An immunocytochemical study on lymph node cytopins using monoclonal antibodies. *Histopathology.* 1987;11:1229-42.
94. Schlaf G, Altermann WW, Rothhoff A, Seliger B. Soluble CD30 serum level--an adequate marker for allograft rejection of solid organs? *Histol Histopathol.* 2007;22:1269-79.
95. Pellegrini P, Totaro R, Contasta I, Berghella AM, Carolei A, Adorno D. CD30 antigen and multiple sclerosis: CD30, an important costimulatory molecule and marker of a regulatory subpopulation of dendritic cells, is involved in the maintenance of the physiological balance between TH1/TH2 immune responses and

- tolerance. The role of IFNbeta-1a in the treatment of multiple sclerosis. *Neuroimmunomodulation*. 2005;12:220-34.
96. Rossi FM, Degan M, Mazzocut-Zecchin L, Di Francia R, Aldinucci D, Pinto A, et al. CD30L up-regulates CD30 and IL-4 expression by T cells. *FEBS Lett*. 2001;508:418-22.
  97. Harlin H, Podack E, Boothby M, Alegre ML. TCR-independent CD30 signaling selectively induces IL-13 production via a TNF receptor-associated factor/p38 mitogen-activated protein kinase-dependent mechanism. *J Immunol*. 2002;169:2451-9.
  98. Hansen HP, Dietrich S, Kisseleva T, Mokros T, Mentlein R, Lange HH, et al. CD30 shedding from Karpas 299 lymphoma cells is mediated by TNF-alpha-converting enzyme. *J Immunol*. 2000;165:6703-9.
  99. Saini D, Ramachandran S, Nataraju A, Benshoff N, Liu W, Desai N, et al. Activated effector and memory T cells contribute to circulating sCD30: potential marker for islet allograft rejection. *Am J Transplant*. 2008;8:1798-808.
  100. Chen Y, Tai Q, Hong S, Kong Y, Shang Y, Liang W, et al. Pretransplantation soluble CD30 level as a predictor of acute rejection in kidney transplantation: a meta-analysis. *Transplantation*. 2012;94:911-8.
  101. Pelzl S, Opelz G, Daniel V, Wiesel M, Susal C. Evaluation of posttransplantation soluble CD30 for diagnosis of acute renal allograft rejection. *Transplantation*. 2003;75:421-3.
  102. Susal C, Pelzl S, Dohler B, Opelz G. Identification of highly responsive kidney transplant recipients using pretransplant soluble CD30. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:1650-6.
  103. Grenzi PC, Campos EF, Silva HT Jr, Felipe CR, Franco MF, Soares MF, et al. Post-transplant soluble CD30 levels are associated with early subclinical rejection in kidney transplantation. *Transpl Immunol*. 2015;32:61-5.
  104. Wang D, Wu W, Yang S, Wang Q, Tan J. Post-transplant monitoring of soluble CD30 level as predictor of graft outcome: a single center experience from China. *Transpl Immunol*. 2012;27:146-50.
  105. Susal C, Pelzl S, Opelz G. Strong human leukocyte antigen matching effect in nonsensitized kidney recipients with high pretransplant soluble CD30. *Transplantation*. 2003;76:1231-2.
  106. Rajakariar R, Jivanji N, Varagunam M, Rafiq M, Gupta A, Sheaff M, et al. High pre-transplant soluble CD30 levels are predictive of the grade of rejection. *Am J Transplant*. 2005;5:1922-5.
  107. Wang D, Wu WZ, Chen JH, Yang SL, Wang QH, Zeng ZX, et al. Pre-transplant soluble CD30 level as a predictor of not only acute rejection and graft loss but pneumonia in renal transplant recipients. *Transpl Immunol*. 2010;22:115-20.
  108. Nikaein A, Spiridon C, Hunt J, Rosenthal J, Anderson A, Eichhorn E, et al. Pre-transplant level of soluble CD30 is associated with infection after heart transplantation. *Clin Transplant*. 2007;21:744-7.
  109. Spiridon C, Nikaein A, Lerman M, Hunt J, Dickerman R, Mack M. CD30, a marker to detect the high-risk kidney transplant recipients. *Clin Transplant*. 2008;22:765-9.
  110. Cohen JI. Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med*. 2000;343:481-92.
  111. Baldanti F, Grossi P, Furione M, Simoncini L, Sarasini A, Comoli P, et al. High levels of Epstein-Barr virus DNA in blood of solid-organ transplant recipients and their value in predicting post-transplant lymphoproliferative disorders. *J Clin Microbiol*. 2000;38:613-9.
  112. Doesch AO, Konstandin M, Celik S, Kristen A, Frankenstein L, Sack FU, et al. Epstein-Barr virus load in whole blood is associated with immunosuppression, but not with post-transplant lymphoproliferative disease in stable adult heart transplant patients. *Transpl Int*. 2008;21:963-71.
  113. Bakker NA, Verschuuren EA, Erasmus ME, Hepkema BG, Veeger NJ, Kallenberg CG, et al. Epstein-Barr virus-DNA load monitoring late after lung transplantation: a surrogate marker of the degree of immunosuppression and a safe guide to reduce immunosuppression. *Transplantation*. 2007;83:433-8.
  114. Snow AL, Martínez OM. Epstein-Barr virus: evasive maneuvers in the development of PTL. *Am J Transplant*. 2007;7:271-7.
  115. Ahyia VN, Douglas LP, Andreadis C, Arnoldi S, Svoboda J, Kotloff RM, et al. Association between elevated whole blood Epstein-Barr virus (EBV)-encoded RNA EBV polymerase chain reaction and reduced incidence of acute lung allograft rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26:839-44.
  116. San-Juan R, De Dios B, Navarro D, García-Reyne A, Lumbreras C, Bravo D, et al. Epstein-Barr virus DNAemia is an early surrogate marker of the net state of immunosuppression in solid organ transplant recipients. *Transplantation*. 2013;95:688-93.
  117. Bamouliid J, Courivaud C, Coaquette A, Chalopin JM, Gaiffe E, Saas P, et al. Subclinical Epstein-Barr virus viremia among adult renal transplant recipients: incidence and consequences. *Am J Transplant*. 2013;13:656-62.
  118. Okamoto H. History of discoveries and pathogenicity of TT viruses. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2009;331:1-20.
  119. Nishizawa T, Okamoto H, Konishi K, Yoshizawa H, Miyakawa Y, Mayumi M. A novel DNA virus (TTV) associated with elevated transaminase levels in posttransfusion hepatitis of unknown etiology. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997;241:92-7.

# Revisiones

120. Takahashi K, Iwasa Y, Hijikata M, Mishiro S. Identification of a new human DNA virus (TTV-like mini virus, TLMV) intermediately related to TT virus and chicken anemia virus. *Arch Virol.* 2000;145:979-93.
121. Maggi F, Fornai C, Zaccaro L, Morrica A, Vatteroni ML, Isola P, et al. TT virus (TTV) loads associated with different peripheral blood cell types and evidence for TTV replication in activated mononuclear cells. *J Med Virol.* 2001;64:190-4.
122. Simmonds P, Davidson F, Lycett C, Prescott LE, MacDonald DM, Ellender J, et al. Detection of a novel DNA virus (TTV) in blood donors and blood products. *Lancet.* 1998;352:191-5.
123. Feyzioglu B, Teke T, Ozdemir M, Karaibrahimoglu A, Dogan M, Yavsan M. The presence of Torque teno virus in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Clin Exp Med.* 2014;7:3461-6.
124. Zhong S, Yeo W, Tang MW, Lin XR, Mo F, Ho WM, et al. Gross elevation of TT virus genome load in the peripheral blood mononuclear cells of cancer patients. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;945:84-92.
125. Gallian P, Berland Y, Olmer M, Raccach D, De Micco P, Biagini P, et al. TT virus infection in French hemodialysis patients: study of prevalence and risk factors. *J Clin Microbiol.* 1999;37:2538-42.
126. Shibayama T, Masuda G, Ajisawa A, Takahashi M, Nishizawa T, Tsuda F, et al. Inverse relationship between the titre of TT virus DNA and the CD4 cell count in patients infected with HIV. *AIDS.* 2001;15:563-70.
127. Focosi D, Macera L, Boggi U, Nelli LC, Maggi F. Short-term kinetics of torque teno virus viraemia after induction immunosuppression confirm T lymphocytes as the main replication-competent cells. *J Gen Virol.* 2015;96:115-7.
128. Beland K, Dore-Nguyen M, Gagne MJ, Patey N, Brassard J, Álvarez F, et al. Torque Teno virus in children who underwent orthotopic liver transplantation: new insights about a common pathogen. *J Infect Dis.* 2014;209:247-54.
129. Focosi D, Macera L, Pistello M, Maggi F. Torque Teno virus viremia correlates with intensity of maintenance immunosuppression in adult orthotopic liver transplant. *J Infect Dis.* 2014;210:667-8.
130. Gorzer I, Haloschan M, Jaksch P, Klepetko W, Puchhammer-Stockl E. Plasma DNA levels of Torque teno virus and immunosuppression after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2014;33:320-3.
131. Fishman JA, Issa NC. Infection in organ transplantation: risk factors and evolving patterns of infection. *Infect Dis Clin North Am.* 2010;24:273-83.
132. Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Romo EM, Allende LM, Meneu JC, Fundora-Suárez Y, et al. Pretransplant lymphocyte count predicts the incidence of infection during the first two years after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2009;15:1209-16.
133. Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, San Juan R, Allende LM, Paz-Artal E, Aguado JM. Low Natural Killer Cell Counts and Onset of Invasive Fungal Disease After Solid Organ Transplantation. *J Infect Dis.* 2016;213:873-4.

# Infección por virus BK en el trasplante renal: actualización

Ana I. Sánchez Fructuoso

Servicio de Nefrología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid

Nefrología Sup Ext 2018;9(2):17-27

## RESUMEN

La infección primaria por virus BK suele ocurrir en la primera década de la vida. Tras ella, el virus coloniza el tracto urinario y queda en latencia en las células renales. Cuando se produce disminución de la inmunidad, el virus empieza a replicarse en las células epiteliales del riñón, uréter y vejiga. En el trasplante renal puede conducir al desarrollo de nefropatía y pérdida del injerto. En este artículo se revisan la epidemiología, los estudios publicados de inmunidad específica frente al virus, los factores de riesgo, los métodos diagnósticos y el tratamiento.

## VIRUS BK

El virus BK, perteneciente a la familia de los poliovirus, se describió por primera vez en 1971 en un trasplante renal con estenosis del uréter, que eliminaba en la orina células con morfología nuclear atípica, y el nombre del virus se estableció por las iniciales del paciente<sup>1,2</sup>. Se han descrito 3 tipos de poliovirus: BK, JC y virus SV-40 simio. Son virus pequeños, desnudos, provistos de cápside de simetría icosaédrica, que alberga en su interior un genoma con doble cadena circular de ADN con más de 5.000 pares de nucleótidos. Funcionalmente el virus BK está formado por 3 regiones: temprana, tardía e intermedia<sup>3</sup>. La región temprana codifica fundamentalmente 2 proteínas no estructurales que re-

gulan la replicación viral y controlan el ciclo lítico viral, el antígeno T-largo y el antígeno T-corto. La región tardía codifica las 3 proteínas de la cápside, denominadas VP1, VP2 y VP3, y la agnoproteína, que es responsable del ensamble de la cápside viral y de la liberación de viriones desde las células infectadas. La región intermedia, también llamada regulatoria y conocida como NCCR, codifica elementos de control transcripcional.

El virus entra en la célula mediante la unión de VP1 a los residuos siálicos de los receptores glucoproteicos<sup>4</sup>. Tras ello, el virus es internalizado mediante endocitosis y viaja al núcleo donde se queda latente<sup>1</sup>. Se han descrito 4 genotipos distintos del virus BK, basándose en las diferentes secuencias de aminoácidos en la región que codifica VP1<sup>5,6</sup>, y el más frecuente es el tipo I. Más recientemente, los genotipos se han dividido en subgrupos dependiendo de su frecuencia geográfica<sup>1</sup>. Estos genotipos no muestran diferencias en agresividad, pero a veces comportan dificultades para el diagnóstico, ya que la mayoría de las técnicas de laboratorio usan el antígeno T largo o VP1 para monitorizar la infección por BK<sup>7</sup>, que sirven primordialmente para diagnosticar el serotipo I.

## Epidemiología

La infección primaria por virus BK suele ocurrir en la primera década de la vida<sup>8</sup>, en la mayoría de los casos es asintomática o cursa con clínica respiratoria, y la vía de transmisión no está clara, aunque probablemente sea oral y/o respiratoria a través del contacto directo persona a persona o por exposición a superficies contaminadas, comidas o agua<sup>1</sup>.

---

**Correspondencia:** Ana I. Sánchez Fructuoso  
Servicio de Nefrología. Hospital Clínico San Carlos.  
Avda. Profesor Martín Lagos. 28040 Madrid.  
sanchezfructuoso@gmail.com

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

Tras la infección primaria, el virus coloniza el tracto urinario y queda en latencia en las células tubulares y uroteliales sin producir habitualmente complicaciones en los huéspedes inmunocompetentes<sup>1</sup>. Se ha encontrado ADN de virus BK en el 33% de riñones de sujetos normales por hibridación de ADN<sup>9</sup>. Cuando se produce disminución de la inmunidad, el virus empieza a replicarse en las células epiteliales del riñón, uréter y vejiga<sup>10</sup>. Además de objetivarse replicación en pacientes trasplantados, se ha descrito en sujetos con VIH<sup>11</sup>, lupus eritematoso diseminado<sup>12</sup> y otras patologías relacionadas con disminución de la inmunidad. Se conoce que el virus inicialmente se replica en las células epiteliales tubulares distales, lo que lleva a la necrosis e inicia un proceso local de daño e inflamación. La liberación de virus produce viruria e infección de las células adyacentes. Tras este proceso inicial se produce denudación y rotura de la membrana basal tubular, y la infección llega al espacio intertubular y a los capilares peritubulares; así se inicia la viremia<sup>13</sup>.

En el caso del trasplante renal, la infección puede provenir por reactivación del propio receptor o por transmisión por el donante. De hecho, la infección por virus BK es más frecuente cuando se recibe un injerto renal de un donante seropositivo, con una mediana de tiempo de aparición de viruria más precoz y más mantenida en el tiempo<sup>14</sup>. En el trasplante pediátrico se ha demostrado que los receptores seronegativos que reciben un riñón de donantes seropositivos presentan con mayor frecuencia nefropatía por poliomavirus<sup>15</sup>. De hecho, Saundh et al<sup>16</sup> realizaron un estudio filogenético de secuencias VP1 y de serotipos, y concluyeron que el virus derivado del donante fue el responsable en la mayoría de los casos de infección.

### Inmunidad específica frente al virus BK

La prevalencia de anticuerpos IgG frente al virus está por encima del 80% en adultos<sup>17</sup>. Kean et al estudiaron 1.501 sueros de donantes de sangre y encontraron positividad para anticuerpos en un 38% en edades inferiores a 5 años, en un 75% entre 5 y 10 años y con un pico máximo del 87% entre los 21-50 años, y un posterior decremento hasta el 70% en mayores de 70 años<sup>18</sup>.

Las células T, especialmente las CD8, son muy importantes para la vigilancia frente al virus BK, puesto que detectan y matan a las células infectadas. Se ha demostrado que existen células T específicas frente al virus BK en la sangre de pacientes sanos seropositivos<sup>19</sup>, así como en pacientes con viremia y nefropatía por poliomavirus BK (NPV)<sup>20</sup>. También se ha descrito que la respuesta CD4 específica frente al virus es dependiente de la edad, con niveles máximos entre los 20 y los 30 años, y posteriormente disminuye<sup>21</sup>.

La respuesta inmune celular específica de virus BK fue analizada retrospectivamente por Comoli et al<sup>22</sup> en trasplantes renales, con o sin infección, midiendo la frecuencia de células CD4 y CD8 secretoras de interferón  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) en sangre periférica. Los pacientes con infección activa por BK y buena función renal tenían mayor número de linfocitos específicos frente a BK que los controles sanos, y en el mismo rango que los trasplantes BK seropositivos sin infección activa. Sin embargo, los pacientes con NPV tenían niveles indetectables de células específicas para BK. Además, estos autores encontraron que, tras la reducción de la inmunosupresión en pacientes con NPV, aparecía inmunidad específica, con producción de IFN- $\gamma$  en el mismo rango que los controles sanos. Otros estudios posteriores también han demostrado que trasplantados en los que se resuelve la replicación viral presentan un aumento significativo de las respuestas linfocitarias frente a los antígenos del virus BK, en comparación con pacientes en los que persiste la infección<sup>23,24</sup>.

Las células NK (*natural killer*) también juegan un papel en la respuesta inmune innata frente a las infecciones virales, pero su importancia frente a la infección por BK no está aún clara (revisado en referencia 25). También se ha sugerido un cierto papel de las células dendríticas, aunque los datos son controvertidos. Se ha informado de un déficit de células dendríticas en sangre periférica en pacientes trasplantados con NPV y en pretrasplante en los sujetos que posteriormente desarrollan viremia por BK<sup>26</sup>. Sin embargo, se ha descrito que en las biopsias de pacientes con NPV existe mayor cantidad de células dendríticas<sup>27</sup>. Una posible explicación sería que su disminución en sangre periférica fuera secundaria a su migración en el trasplante dañado.

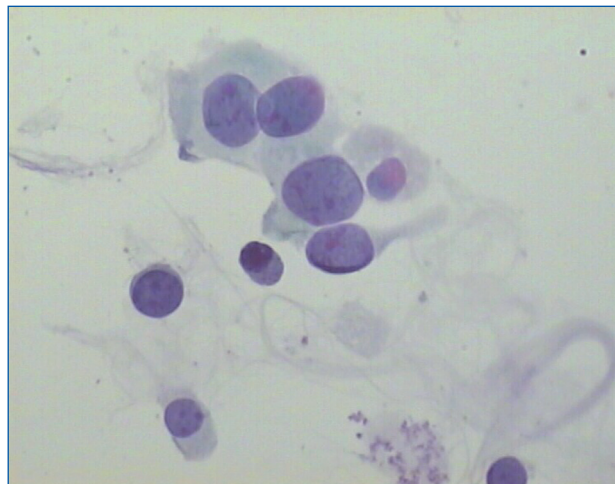
## Factores de riesgo de nefropatía por virus BK

El 50% de los pacientes trasplantados renales que presentan viremia lo hacen en los 2 primeros meses postrasplante y el 95%, en los 2 primeros años<sup>28</sup>. Esta reactivación tan temprana en el trasplante puede estar relacionada con diferentes factores como la intensidad de la inmunosupresión, las lesiones tubulares secundarias a isquemia-reperfusión, el trauma quirúrgico, etc. De hecho, estudios con microscopio electrónico de pacientes con NPV muestran necrosis tubular extensa, incluso en células no infectadas<sup>13</sup>. Modelos experimentales en animales infectados por poliomavirus muestran que tanto el daño químico como el isquémico promueven la replicación del virus<sup>29</sup>. Además, se conoce que la replicación viral está regulada por numerosos factores transcripcionales celulares, que articulan diferentes vías pro- o antiinflamatorias que se activan tras una lesión renal y que pueden ser el vínculo de unión entre la isquemia renal y la replicación viral<sup>30</sup>. Por ejemplo, factores como TGFβ o TNFα pueden aumentar directamente la actividad transicional NCCR y, con ello, la replicación<sup>30</sup>.

El efecto del tratamiento inmunosupresor es también importante. Se ha descrito que la aparición de nefropatía por BK se correlaciona con dosis y niveles altos de tacrolimus<sup>31,32</sup>, e incluso solo con su uso cuando se compara frente a ciclosporina<sup>33</sup>, uso de ácido micofenólico<sup>32</sup>, inducción con globulinas antitimocíticas<sup>31,34</sup> y tratamiento del rechazo. En este último, además de la necesidad de intensificar la inmunosupresión, se añade un daño a la célula tubular que puede ocasionar la liberación de más viriones. Otros factores descritos de forma más inconsistente en la bibliografía son la edad avanzada y el sexo varón del receptor, y factores asociados con daño renal (isquemia fría, retraso en la función inicial del injerto, etc.) (revisados en referencia 35).

## Diagnóstico

La detección de células *decoy* en orina es uno de los métodos más tempranos para diagnosticar infección por virus BK. Son células tubulares renales infectadas con núcleos alterados por las inclusiones virales (fig. 1). Se pueden observar en la citología de orina usando tinción de Papanicolaou.



**Figura 1.** Células *decoy* en orina; obsérvense las células tubulares renales infectadas, con núcleos alterados por las inclusiones virales.

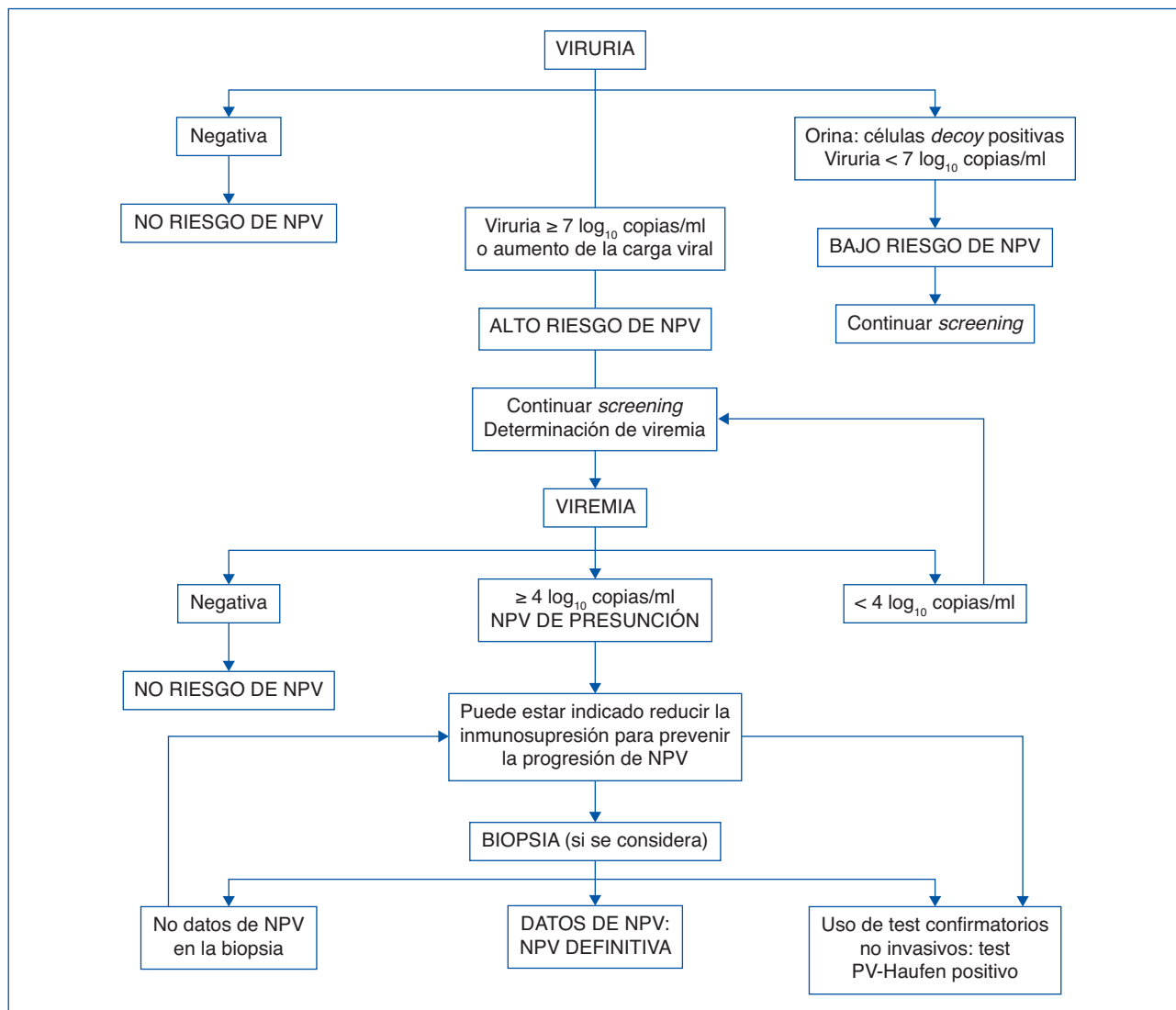
lau. Es un marcador de cargas urinarias altas, típicamente  $\geq 7 \log_{10}$  copias/ml, pero no diferencia entre infección por virus BK y JC<sup>36</sup>. Es un método muy poco costoso y requiere poca infraestructura. La citología positiva con Papanicolaou tiene un valor predictivo positivo de solo el 29%<sup>1</sup>.

La detección de anticuerpos frente al virus BK es de poco valor, puesto que muchos de los pacientes que los tienen no desarrollarán viruria ni viremia ni nefropatía<sup>37</sup>. Sin embargo, trasplantar riñones de donantes seropositivos a seronegativos se asocia con un riesgo incrementado de viremia<sup>15,38</sup>.

La medición del ADN viral en orina mediante PCR es otro método temprano de diagnóstico, con un valor predictivo negativo cercano al 100% y positivo de entre el 40 y el 67%<sup>39,40</sup> y es el que propone como método inicial el Banff Working Group on Polyomavirus Nephropathy (fig. 2)<sup>41</sup>.

Tanto las células *decoy* como la viruria preceden a la viremia en una media de 4 semanas<sup>1</sup> y a la NPV en aproximadamente 12 semanas<sup>1</sup>. La viremia, especialmente si la carga es  $> 10.000$  copias/ml, tiene un mayor valor predictivo positivo<sup>37,39</sup>.

La confirmación de NPV requiere la realización de una biopsia. El término NPV *definitiva* se aplica a pacientes con biopsia confirmatoria, mientras que se usa NPV

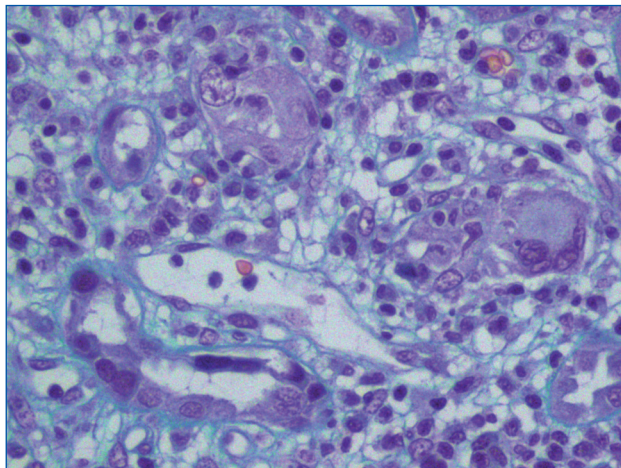


**Figura 2.** Diagrama de flujo de recomendaciones para el diagnóstico de nefropatía por poliomavirus del Banff Working Group on Polyomavirus Nephropathy. NPV: nefropatía por poliomavirus.

de presunción para los que tienen altos títulos de viremia pero sin confirmación histológica de afectación. De acuerdo con la clasificación de Banff, se recomienda obtener 2 muestras de biopsia, que deben contener parénquima medular para aumentar la sensibilidad de detección. Debido a la naturaleza focal de la NPV y a la posibilidad de error de muestreo, hay consenso en que los resultados negativos de la biopsia no pueden descartar la NPV con certeza. En casos de alta sospecha, particularmente en casos con replicación de poliomavirus significativa y una biopsia inicial negativa, se debe considerar una segunda biopsia<sup>28</sup>.

Se debe realizar una valoración semicuantitativa de los cambios citopáticos virales en las células tubulares (fig. 3) en la biopsia clasificándolos en cy0 o ausente (ninguno), cy1 o mínimo (< 10% túbulo infectados), cy2 o leve (10 a ≤ 25%), cy3 o moderado (26-50%) y cy4 o grave (> 50%). El diagnóstico se debe confirmar con inmunohistoquímica positiva para el antígeno T-largo SV40 (fig. 4) y/o hibridación in situ para secuencias genéticas del virus.

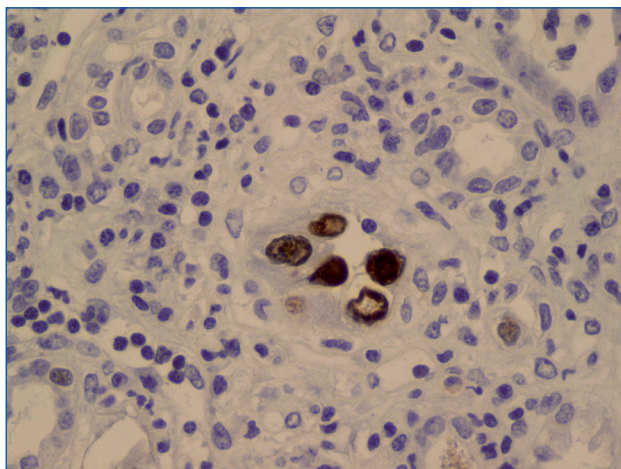
Según la clasificación de Banff, se diferencian 3 estadios<sup>13</sup>. El grado A se define por cambios citopáticos virales en



**Figura 3.** Cambios citopáticos virales en las células tubulares.

$\leq 25\%$  de los túbulos, infiltrados inflamatorios  $< 10\%$  y ausencia de fibrosis y atrofia tubular. El grado B se define por cambios citopáticos virales en  $> 25\%$  de los túbulos, infiltrados inflamatorios  $\geq 10\%$  y de existir fibrosis y atrofia tubular debe ser leve ( $\leq 50\%$ ). El grado C se define por fibrosis y atrofia tubular al menos moderada ( $> 50\%$  de atrofia y  $> 25\%$  de fibrosis), con grados variables de cambios citopáticos e infiltrados inflamatorios (desde mínimos a graves).

Recientemente, el Banff Working Group on Polyomavirus Nephropathy<sup>41</sup> ha realizado una nueva clasificación basándose en una importante cohorte de pacientes biopsiados y



**Figura 4.** Inmunohistoquímica positiva para el antígeno T-largo SV40 en células tubulares infectadas.

diagnosticados de NPV. En este estudio correlacionan cambios histológicos con presentación clínica y evolución. En él realizan una gradación del porcentaje de túbulos con evidencia morfológica de replicación (inclusiones intranucleares virales por microscopía óptica y/o inmunohistoquímica positiva para antígeno SV40-T en una o más células epiteliales tubulares por sección). Define 3 niveles de replicación viral tubular (RVT): RVT-1  $< 1\%$ ; RVT-2 entre el 1 y el 10% y RVT-3  $> 10\%$  de túbulos con afectación. Tras un complejo estudio estadístico, redefine 3 nuevas categorías de NPV: *a*) clase 1, que se caracteriza por RVT-1 y cambios crónicos intersticiales (ci)  $\leq 1$ ; *b*) clase 2: RVT-1, ci  $\geq 2$  o RVT-2 con cualquier ci *score* o RVT-3 con ci  $\leq 1$ ; *c*) clase 3: RVT-3 y ci  $\geq 2$ . Los pacientes con NPV de clase I son los que se diagnostican más tempranamente (mediana, 18 semanas postrasplante frente a 30 y 54 semanas en las clases 2 y 3, respectivamente), presentan menor deterioro de la función renal y mejor pronóstico (el 16% de pérdidas de injerto frente al 31 y el 50% en las clases 2 y 3, respectivamente).

La aparición de rechazo agudo tras reducir la inmunosupresión ante viremias altas no es rara. En esta situación, la interpretación de la biopsia puede ser difícil. La presencia de arteritis intimal, glomerulitis o capilaritis puede ser un criterio que ayude a diferenciar entre rechazo y NPV. La tubulitis no es un factor discriminativo, incluso en presencia de células con cambios citopáticos.

Dado que no todos los pacientes con viremia positiva desarrollan NPV, se han descrito diferentes biomarcadores de afectación renal. Entre ellos, el más valorado es el llamado test PV-Haufen, que tiene más de un 95% de valor predictivo positivo y negativo en trasplante renal<sup>42</sup>. Se basa en el uso de microscopía electrónica para detectar cilindros urinarios compuestos por uromodulina, células tubulares lisadas y viriones. Este test se encuentra actualmente incluido en el algoritmo de diagnóstico del Banff Working Group on Polyomavirus Nephropathy<sup>41</sup>.

Se recomienda determinar viremia mensualmente postrasplante durante los 6 primeros meses y después cada 3 meses hasta cumplir los 2 años postrasplante<sup>43</sup>. Una alternativa puede ser monitorizar con citología, viruria o test PV-Haufen, pero en los casos positivos se debe realizar viremia<sup>43</sup>.

En raras ocasiones el virus JC puede causar NPV. Son pacientes que no tienen evidencia de replicación por virus BK<sup>36</sup>. La viremia por JC es mucho menor o incluso indetectable en la NPV causada por este virus, con lo cual es más difícil hacer el diagnóstico, aunque generalmente la viruria por JC suele ser elevada<sup>36</sup>.

## Prevención y tratamiento

Como ya hemos comentado, la infección por virus BK puede ocurrir por la reactivación del virus latente en el receptor o por la transmisión del virus a través del riñón del donante. Bohl et al<sup>14</sup> sugieren que existe una correlación directa entre los títulos de anticuerpos específicos de virus BK en el donante tanto con la transmisión como con la actividad de la infección por virus BK. Estos autores definen *transmisión* como aparición temprana de viruria y *actividad* como un pico más alto y niveles más prolongados de viruria en el receptor<sup>14</sup>. La mayoría de los estudios realizados en este campo son retrospectivos<sup>14,15,44,45</sup>. En un estudio pediátrico retrospectivo, Ali et al<sup>44</sup> informaron de que una combinación de altos títulos de IgG de BK en el donante y bajos títulos de IgG específicos de virus BK en el receptor es un factor de riesgo para viremia temprana por BK. De manera similar, hay estudios retrospectivos que encuentran que la seronegatividad de BK en el receptor es un factor de riesgo para nefrología por virus BK en la población pediátrica<sup>45</sup>. El único estudio prospectivo realizado en trasplantados renales (adultos y pediátricos)<sup>38</sup> mostró una mayor incidencia de infección por BK en sujetos seronegativos que reciben un órgano de donante seropositivo. En él se encontró que la NPV era más elevada (el 7,0 frente al 3,8%), pero no estadísticamente significativa en ese grupo de pacientes, lo cual se pudo deber, en parte, a que el número de casos era pequeño. Por lo tanto, es intuitivo considerar que niveles bajos o ausencia de IgG específica de virus BK podrían constituir un ambiente ideal para la transmisión y activación del virus de un donante con altos niveles de IgG específicos de virus BK. Este aspecto necesitaría valorarse en más estudios prospectivos, a fin de conocer si debería estudiarse la serología para virus BK en el donante y en el receptor antes del trasplante, para prevenir la enfermedad, al igual que hacemos con otros virus, como el citomegalovirus.

Lo más importante es reducir la inmunosupresión, tanto para la prevención de NPV cuando detectamos viremias elevadas como en el tratamiento de la NPV instaurada, pero no existe una pauta suficientemente clara. Hay autores que recomiendan suspender o reducir las dosis de antimetabolitos<sup>46</sup>, disminuir los inhibidores de la calcineurina<sup>47,49</sup> o realizar ambas aproximaciones<sup>50,51</sup>. También se postula la sustitución de los inhibidores de la calcineurina por imTOR (inhibidores del ligando de la rapamicina en los mamíferos [*mammalian target of rapamycin*])<sup>52-55</sup> o el cambio de tacrolimus por ciclosporina<sup>47</sup>, pero realmente no existe un ensayo clínico aleatorizado en el que se comparen adecuadamente estas diferentes actitudes terapéuticas. Solo se han publicado 5 ensayos clínicos aleatorizados<sup>32,56-59</sup>, 2 de ellos utilizando quinolonas<sup>56,57</sup>, 2 con diferentes pautas inmunosupresoras para prevenir la infección<sup>31,59</sup> y 1 para el tratamiento de la NPV<sup>58</sup>. Los ensayos que utilizan levofloxacino, tanto para prevenir el desarrollo de NPV en el postrasplante<sup>56</sup> como para tratar pacientes con viremia positiva<sup>57</sup>, no han mostrado efectos beneficiosos del fármaco. Un ensayo clínico en el que se aleatorizaron pacientes diagnosticados de NPV confirmada por biopsia a seguir con tratamiento estándar o recibir FK778, suspensión de micofenolato y reducción del inhibidor de la calcineurina<sup>58</sup>, mostró que con este fármaco se conseguía mejoría en la carga viral, pero no en la función renal, probablemente debido a una mayor incidencia en el rechazo. Dentro de los ensayos con diferentes pautas inmunosupresoras para prevenir la infección por BK, el primero de ellos lo realizaron Brennan et al<sup>32</sup>, que aleatorizaron a 200 pacientes trasplantados de novo a ser tratados con tacrolimus (n = 134) o ciclosporina (n = 66), y se dejó a elección del investigador el tipo de antimetabolito. Aunque no encontraron diferencias globales en la incidencia de viremia y viruria cuando compararon ambos grupos, sí apreciaron mayor viruria cuando los pacientes recibieron tratamiento con tacrolimus y micofenolato (46%) frente a ciclosporina y micofenolato (13%). Recientemente se han publicado datos de un ensayo clínico multicéntrico, abierto y aleatorizado danés<sup>59</sup>, en el que 224 trasplantes renales de novo fueron aleatorizados al sexto mes en 3 ramas: micofenolato, ciclosporina o everolimus, todas ellas asociadas a prednisona. A partir de los 6 meses, la incidencia de viruria BK en el grupo de micofenolato fue significativamente mayor que en los otros grupos (el 43,6 frente al

16,9% con ciclosporina y el 19,8% con everolimus;  $p = 0,003$ ). No hubo diferencias entre los 3 grupos en el porcentaje de pacientes con viremia positiva. Se diagnosticó NPV en 3 pacientes, todos tratados con micofenolato (7,8%;  $p = 0,001$ ). El análisis de datos longitudinales mostró una menor viruria y un aclaramiento significativamente más rápido de esta en el grupo de ciclosporina en comparación con el grupo de micofenolato ( $p = 0,03$ ).

Además hay publicados datos de diferentes ensayos clínicos en los que su objetivo primario no ha sido estudiar la infección por BK, pero que sí han dado datos sobre su incidencia en la población aleatorizada. Así, algunos de estos ensayos clínicos realizados con everolimus objetivan una menor incidencia de infección por BK<sup>60,61</sup>. En esta línea, los últimos datos provienen del estudio Transform<sup>62</sup>, en el que se valoró la incidencia de infección por BK (reportada como evento adverso), y se objetivó que era inferior en el grupo tratado con everolimus más inhibidor de la calcineurina respecto a los que recibían micofenolato e inhibidor de la calcineurina (el 4,3 frente al 8,0%). Aunque esto lógicamente tiene limitaciones importantes, hay que tener en cuenta estos hallazgos.

Paralelamente, datos de análisis de la base UNOS mostraron que el uso de imTOR está asociado con una reducción en el riesgo de desarrollar NPV<sup>34</sup>. Sin embargo, un reciente metaanálisis de ensayos clínicos que compara regímenes basados en imTOR frente a inhibidores de la calcineurina no ha mostrado efecto protector a favor de los primeros<sup>63</sup>.

Uno de los objetivos secundarios del estudio Direct<sup>33</sup> fue comparar la incidencia de replicación por virus BK en trasplantados renales de novo aleatorizados a recibir ciclosporina o tacrolimus asociado a micofenolato y esteroides. Se objetivó menor incidencia de viremia en el grupo tratado con ciclosporina y, además, las cargas virales fueron mayores en el grupo de tacrolimus. Si se unen estos datos a los reportados en el ensayo de Brennan et al<sup>32</sup> y a los del estudio danés<sup>59</sup>, parece que el cambio de tacrolimus por ciclosporina puede estar indicado.

El uso de inmunoglobulinas ha mostrado ser útil en casos refractarios<sup>64</sup>. Se ha visto que, aunque las inmunoglobulinas intravenosas tienen anticuerpos neutralizantes frente a

la mayoría de los genotipos, las cantidades son diferentes (p. ej., menores para el genotipo 1b que para el 1a)<sup>65</sup>.

Respecto al uso de leflunomida y cidofovir, una revisión sistemática no encontró beneficio en el uso de estos fármacos<sup>66</sup>. Además, un estudio farmacológico con células en cultivo ha mostrado que su actividad frente al virus BK es modesta, con una selectividad baja<sup>67</sup>.

Hasta que se publiquen los datos de nuevos ensayos clínicos que están en marcha, siguiendo las recomendaciones de expertos de las Guías KDIGO, la actitud es reducir la inmunosupresión cuando la carga viral exceda el umbral de 10.000 copias/ml<sup>68</sup>.

### Trasplante renal previo perdido por nefropatía por poliomavirus BK

En la bibliografía se han reportado pocos casos de retrasplante después de NPV<sup>69-72</sup>. Dharnidharka et al<sup>70</sup> estudiaron retrospectivamente una cohorte de 126 pacientes de la base de datos OPTN que fueron retrasplantados tras perder el injerto previo por NPV. Apareció viremia en el 17,5% de los casos, y la supervivencia del injerto y del paciente fue del 93,6% después de 3 años. Geetha et al<sup>71</sup> revisaron a 31 pacientes, y solo la viremia pretrasplante fue el factor significativo para desarrollar reinfección.

En el contexto de la pérdida de injerto causada por la infección por virus BK, se recomienda reducir, o incluso suspender, el tratamiento inmunosupresor antes de repetir el trasplante, para restaurar la inmunidad frente al virus BK y controlar sus cargas virales en orina y plasma. Estas últimas deben ser indetectables o haber disminuido en al menos  $2 \log_{10}^{43,73}$  (nivel de evidencia BIII).

La necesidad de llevar a cabo la trasplantectomía antes del retransplante es un tema controvertido en la bibliografía. En una revisión de 15 casos, Hirsch et al<sup>73</sup> concluyeron que debería realizarse en el caso de un trasplante preventivo, pero que ello no descartaría necesariamente una infección viral BK recurrente en el segundo injerto. En el análisis de la base de datos OPTN, no había datos sobre nefrectomía previa y en el análisis de Geetha et al<sup>71</sup> no se encontraron

diferencias estadísticamente significativas, aunque sí había un mayor porcentaje de pacientes sin trasplante previa que presentaba replicación viral en el siguiente trasplante (el 27 frente al 50%). La American Society for Transplantation recomienda la trasplante antes del trasplante en pacientes que no negativizan viremia, pero no concluye que la trasplante pueda proteger frente a la recurrencia de la infección viral BK en el segundo injerto<sup>73</sup>. Sin embargo, se han publicado casos exitosos de trasplantes con viremia y sin trasplante previa<sup>74</sup>.

## CONCLUSIÓN

El virus BK se ha convertido en uno de los más importantes agentes infecciosos en el trasplante renal. El diagnóstico precoz de la infección puede permitir la reducción de la inmunosupresión y la reversión exitosa de la enfermedad en un alto porcentaje de pacientes. Sin embargo, muchas cuestiones permanecen con respecto a la prevención y el tratamiento apropiados. Parece que tacrolimus y micofenolato son los inmunosupresores que más se asocian con esta infección, por lo tanto podría estar indicada su sustitución en trasplantados con NPV.

## Conflicto de intereses

La autora ha recibido honorarios por asesoría científica de Novartis y Chiesi, y por conferencias de Novartis, Chiesi y Astellas, aunque no relacionadas con el presente trabajo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hirsch HH, Steiger J. Polyomavirus BK. *Lancet Infect Dis.* 2003;3:611-23.
- Gardner SD, Field AM, Coleman DV, Hulme B. New human papovavirus (B.K.) isolated from urine after renal transplantation. *Lancet.* 1971;1:1253-7.
- Rinaldo CH, Tylden GD, Sharma BN. The human polyomavirus BK (BKPyV): virological background and clinical implications. *APMIS.* 2013;121:728-45.
- Low JA, Magnuson B, Tsai B, Imperiale MJ. Identification of gangliosides GD1b and GT1b as receptors for BK virus. *J Virol.* 2006;80:1361-6.
- Jin L, Gibson PE, Knowles WA, Clewley JP. BK virus antigenic variants: sequence analysis within the capsid VP1 epitope. *J Med Virol.* 1993;39:50-6.
- Knowles WA, Gibson PE, Gardner SD. Serological typing scheme for BK-like isolates of human polyomavirus. *J Med Virol.* 1989;28:118-23.
- Hoffman NG, Cook L, Atienza EE, Limaye AP, Jerome KR. Marked variability of BK virus load measurement using quantitative real-time PCR among commonly used assays. *J Clin Microbiol.* 2008;46:2671-80.
- Shah KV, Daniel RW, Warszawski RM. High prevalence of antibodies to BK virus, an SV40-related papovavirus, in residents of Maryland. *J Infect Dis.* 1973;128:784-7.
- Chesters PM, Heritage J, McCance DJ. Persistence of DNA sequences of BK virus and JC virus in normal human tissues and in diseased tissues. *J Infect Dis.* 1983;147:676-84.
- Shinohara T, Matsuda M, Cheng SH, Marshall J, Fujita M, Nagashima K. BK virus infection of the human urinary tract. *J Med Virol.* 1993;41:301-5.
- Vallbracht A, Lohler J, Gossmann J, Glück T, Petersen D, Gerth HJ, et al. Disseminated BK type polyomavirus infection in an AIDS patient associated with central nervous system disease. *Am J Pathol.* 1993;143:29-39.
- Sundsford A, Osei A, Rosenqvist H, Van Ghelue M, Silsand Y, Haga HJ, et al. BK and JC viruses in patients with systemic lupus erythematosus: prevalent and persistent BK viremia, sequence stability of the viral regulatory regions, and nondetectable viremia. *J Infect Dis.* 1999;180:1-9.
- Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Wali R, Cubitt CL, Ramos E. BK polyoma virus allograft nephropathy: ultrastructural features from viral cell entry to lysis. *Am J Transplant.* 2003;3:1383-92.
- Bohl DL, Storch GA, Ryschkewitsch C, Gaudreault-Keener M, Schnitzler MA, Major EO, et al. Donor origin of BK virus in renal transplantation and role of HLA C7 in susceptibility to sustained BK viremia. *Am J Transplant.* 2005;5:2213-21.
- Smith JM, McDonald RA, Finn LS, Healey PJ, Davis CL, Limaye AP. Polyomavirus nephropathy in pediatric kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2004;4:2109-17.
- Saundh BK, Baker R, Harris M, Welberry Smith MP, Cherukuri A, Hale A. Early BK polyomavirus (BKV) reactivation in donor kidney is a risk factor for development of BKV-associated nephropathy. *J Infect Dis.* 2013;207:137-41.
- Egli A, Infanti L, Dumoulin A, Buser A, Samaridis J, Stebler C, et al. Prevalence of polyomavirus BK and JC infection and replication in 400 healthy blood donors. *J Infect Dis.* 2009;199:837-46.

18. Kean JM, Rao S, Wang M, Garcea RL. Seroepidemiology of human polyomaviruses. *PLoS Pathog.* 2009;5:e1000363.
19. Zhou W, Sharma M, Martínez J, Srivastava T, Diamond DJ, Knowles W, et al. Functional characterization of BK virus-specific CD4+ T-cells with cytotoxic potential in seropositive adults. *Viral Immunol.* 2007;20:379-88.
20. Hammer MH, Brestrich G, Andree H, Engelmann E, Rosenberger C, Tillmann H, et al. HLA type-independent method to monitor polyoma BK virus-specific CD4 and CD8 T-cell immunity. *Am J Transplant.* 2006;6:625-31.
21. Schmidt T, Adam C, Hirsch HH, Janssen MW, Wolf M, Dirks J, et al. BK polyomavirus-specific cellular immune responses are age-dependent and strongly correlate with phases of virus replication. *Am J Transplant.* 2014;14:1334-45.
22. Comoli P, Azzi A, Maccario R, Basso S, Botti G, Basile G, et al. Polyomavirus BK-specific immunity after kidney transplantation. *Transplantation.* 2004;78:1229-32.
23. Chakera A, Bennett S, Lawrence S, Morteau O, Mason PD, O'Callaghan CA, et al. Antigen-specific T cell responses to BK polyomavirus antigens identify functional anti-viral immunity and may help to guide immunosuppression following renal transplantation. *Clin Exp Immunol.* 2011;165:401-9.
24. Schachtner T, Muller K, Stein M, Diezemann C, Sefrin A, Babel N, et al. BK virus-specific immunity kinetics: a predictor of recovery from polyomavirus BK-associated nephropathy. *Am J Transplant.* 2011;11:2443-52.
25. Lamarche C, Orio J, Collette S, Senécal L, Hébert MJ, Renoult E, et al. BK Polyomavirus and the Transplanted Kidney: Immunopathology and Therapeutic Approaches. *Transplantation.* 2016;100:2276-87.
26. Womer KL, Huang Y, Herren H, Dibadj K, Peng R, Murawski M, et al. Dendritic cell deficiency associated with development of BK viremia and nephropathy in renal transplant recipients. *Transplantation.* 2010;89:115-23.
27. Yapici U, Kers J, Slavujevic-Letic I, Stokman G, Roelofs JJ, Van Aalderen MC, et al. Intra-graft blood dendritic cell antigen-1-positive myeloid dendritic cells increase during BK polyomavirus-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2015;27:2502-10.
28. Hirsch HH, Brennan DC, Drachenberg CB, Ginevri F, Gordon J, Limaye AP, et al. Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: interdisciplinary analyses and recommendations. *Transplantation.* 2005;79:1277-86.
29. Atencio IA, Shadan FF, Zhou XJ, Vaziri ND, Villarreal LP. Adult mouse kidneys become permissive to acute polyomavirus infection and reactivate persistent infections in response to cellular damage and regeneration. *J Virol.* 1993;67:1424-32.
30. Liang B, Tikhanovich I, Nasheuer HP, Folk WR. Stimulation of BK virus DNA replication by NF1 family transcription factors. *J Virol.* 2012;86:3264-75.
31. Borni-Duval C, Caillard S, Olagne J, Perrin P, Braun-Parvez L, Heibel F, et al. Risk factors for BK virus infection in the era of therapeutic drug monitoring. *Transplantation.* 2013;95:1498-505.
32. Brennan DC, Agha I, Bohl DL, Schnitzler MA, Hardinger KL, Lockwood M, et al. Incidence of BK with tacrolimus versus cyclosporine and impact of preemptive immunosuppression reduction. *Am J Transplant.* 2005;5:582-94.
33. Hirsch HH, Vincenti F, Friman S, Tuncer M, Citterio F, Wiecek A, et al. Polyomavirus BK replication in de novo kidney transplant patients receiving tacrolimus or cyclosporine: a prospective, randomized, multicenter study. *Am J Transplant.* 2013;13:136-45.
34. Dharnidharka V, Cherikh W, Abbott KC. An OPTN analysis of national registry data on treatment of BK virus allograft nephropathy in the United States. *Transplantation.* 2009;87:1019-26.
35. Trofe-Clark J, Sawinski D. BK and Other Polyomaviruses in Kidney Transplantation. *Semin Nephrol.* 2016;36:372-85.
36. Drachenberg CB, Hirsch HH, Papadimitriou JC, Gosert R, Wali RK, Munivenkatappa R, et al. Polyomavirus BK versus JC replication and nephropathy in renal transplant recipients: a prospective evaluation. *Transplantation.* 2007;84:323-30.
37. Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, Passweg J, Klimkait T, Mihatsch MJ, et al. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. *N Engl J Med.* 2002;347:488-96.
38. Sood P, Senanayake S, Sujeet K, Medipalli R, Van-Why SK, Cronin DC, et al. Donor and recipient BKV-specific IgG antibody and posttransplantation BKV infection: a prospective single-center study. *Transplantation.* 2013;95:896-902.
39. Randhawa P, Ho A, Shapiro R, Vats A, Swalsky P, Finkelstein S, et al. Correlates of quantitative measurement of BK polyomavirus (BKV) DNA with clinical course of BKV infection in renal transplant patients. *J Clin Microbiol.* 2004;42:1176-80.
40. Hariharan S. BK virus nephritis after renal transplantation. *Kidney Int.* 2006;69:655-62.
41. Nicleleit V, Singh HK, Randhawa P, Drachenberg CB, Bhatnagar R, Bracamonte E, et al; Banff Working Group on Polyomavirus Nephropathy. The Banff Working Group Classification of Definitive Polyomavirus Nephropathy: Morphologic Definitions and Clinical Correlations. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29:680-93.
42. Singh HK, Andreoni KA, Madden V, True K, Detwiler R, Weck K, et al. Presence of urinary Haufen accurately predicts polyomavirus nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:416-27.

43. Hirsch HH, Babel N, Comoli P, Friman V, Ginevri F, Jardine A, et al; ESCMID Study Group of Infection in Compromised Hosts. European perspective on human polyomavirus infection, replication and disease in solid organ transplantation. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20 Suppl 7:74-88.
44. Ali AM, Gibson IW, Birk P, Blydt-Hansen TD. Pretransplant serologic testing to identify the risk of polyoma BK viremia in pediatric kidney transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2011;15:827-34.
45. Ginevri F, De Santis R, Comoli P, Pastorino N, Rossi C, Botti G, et al. Polyoma BK infection in pediatric kidney-allograft recipients: a single-center analysis of incidence, risk factors, and novel therapeutic approaches. *Transplantation*. 2003;75:1266-70.
46. Hardinger KL, Koch MJ, Bohl DJ, Storch GA, Brennan DC. BK-virus and the impact of preemptive immunosuppression reduction: 5-year results. *Am J Transplant*. 2010;10:407-15.
47. Ramos E, Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Hamze O, Fink JC, Klassen DK, et al. Clinical course of polyoma virus nephropathy in 67 renal transplant patients. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:2145-51.
48. Ginevri F, Azzi A, Hirsch HH, Basso S, Fontana I, Cioni M, et al. Prospective monitoring of polyomavirus BK replication and impact of pre-emptive intervention in pediatric kidney recipients. *Am J Transplant*. 2007;7:2727-35.
49. Schaub S, Hirsch HH, Dickenmann M, Steiger J, Mihatsch MJ, Hopfer H, et al. Reducing immunosuppression preserves allograft function in presumptive and definitive polyomavirus associated nephropathy. *Am J Transplant*. 2010;10:2615-23.
50. Almeras C, Foulongne V, Garrigue V, Szwarc I, Vetromile F, Segondy M, et al. Does reduction in immunosuppression in viremic patients prevent BK virus nephropathy in de novo renal transplant recipients? A prospective study. *Transplantation*. 2008;85:1099-104.
51. Saad ER, Bresnahan BA, Cohen EP, Lu N, Orentas RJ, Vasudev B, et al. Successful treatment of BK viremia using reduction in immunosuppression without antiviral therapy. *Transplantation*. 2008;85:850-4.
52. Sánchez Fructuoso AI, Calvo N, Pérez-Flores I, Valero R, Rodríguez-Sánchez B, García de Viedma D, et al. Mammalian target of rapamycin signal inhibitors could play a role in the treatment of BK polyomavirus nephritis in renal allograft recipients. *Transpl Infect Dis*. 2011;13:584-91.
53. Wali RK, Drachenberg C, Hirsch HH, Papadimitriou J, Nahar A, Mohanlal V, et al. BK virus-associated nephropathy in renal allograft recipients: rescue therapy by sirolimus-based immunosuppression. *Transplantation*. 2004;78:1069-73.
54. Schold JD, Rehman S, Kayler LK, Magliocca J, Srinivas TR, Meier-Kriesche HU. Treatment for BK virus: incidence, risk factors and outcomes for kidney transplant recipients in the United States. *Transpl Int*. 2009;22:626-34.
55. Isakova T, Xie H, Messinger S, Cortazar F, Scialla JJ, Guerra G, et al. Inhibitors of mTOR and Risks of Allograft Failure and Mortality in Kidney Transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13:100-10.
56. Knoll GA, Humar A, Fergusson D, Johnston O, House AA, Kim SJ, et al. Levofloxacin for BK virus prophylaxis following kidney transplantation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:2106-14.
57. Lee BT, Gabardi S, Grafals M, Hofmann RM, Akalin E, Aljanabi A, et al. Efficacy of levofloxacin in the treatment of BK viremia: a multicenter, double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:583-9.
58. Guasch A, Roy-Chaudhury P, Woodle ES, Fitzsimmons W, Holman J, First MR; FK778 BK Nephropathy Study Group. Assessment of efficacy and safety of FK778 in comparison with standard care in renal transplant recipients with untreated BK nephropathy. *Transplantation*. 2010;90:891-7.
59. Van Doesum WB, Gard L, Bemelman FJ, De Fijter JW, Homan van der Heide JJ, Niesters HG, et al. Incidence and outcome of BK polyomavirus infection in a multicenter randomized controlled trial with renal transplant patients receiving cyclosporine-, mycophenolate sodium-, or everolimus-based low-dose immunosuppressive therapy. *Transpl Infect Dis*. 2017;19.
60. Tedesco Silva H Jr, Cibrik D, Johnston T, Lackova E, Mange K, Panis C, et al. Everolimus plus reduced-exposure CsA versus mycophenolic acid plus standard-exposure CsA in renal-transplant recipients. *Am J Transplant*. 2010;10:1401-13.
61. Budde K, Becker T, Arns W, Sommerer C, Reinke P, Eisenberger U, et al. Everolimus-based, calcineurin-inhibitor-free regimen in recipients of de-novo kidney transplants: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2011;377:837-47.
62. Cruzado J, Mulgaonkar S, García V, Massari P, Kuypers D, Buchler M, et al. The Transform Study: lower viral infections with everolimus and reduced calcineurin inhibitor versus mycophenolate and standard calcineurin inhibitor in de novo kidney transplant patients at month 12. *Transpl Int*. 2017;30 Suppl 2:159-60.
63. Mallat SG, Tanios BY, Itani HS, Lotfi T, McMullan C, Gabardi S, et al. CMV and BKPyV Infections in Renal Transplant Recipients Receiving an mTOR Inhibitor-Based Regimen Versus a CNI-Based Regimen: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12:1321-36.

64. Vu D, Shah T, Ansari J, Naraghi R, Min D. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of persistent BK viremia and BK virus nephropathy in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2015;47:394-8.
65. Randhawa P, Pastrana DV, Zeng G, Huang Y, Shapiro R, Sood P, et al. Commercially available immunoglobulins contain virus neutralizing antibodies against all major genotypes of polyomavirus BK. *Am J Transplant.* 2015;15:1014-20.
66. Johnston O, Jaswal D, Gill JS, Doucette S, Fergusson DA, Knoll GA. Treatment of polyomavirus infection in kidney transplant recipients: a systematic review. *Transplantation.* 2010;89:1057-70.
67. Farasati NA, Shapiro R, Vats A, Randhawa P. Effect of leflunomide and cidofovir on replication of BK virus in an in vitro culture system. *Transplantation.* 2005;79:116-8.
68. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9 Suppl 3:S1-155.
69. Womer KL, Meier-Kriesche HU, Patton PR, Dibadj K, Bucci CM, Foley D, et al. Preemptive retransplantation for BK virus nephropathy: successful outcome despite active viremia. *Am J Transplant.* 2006;6:209-13.
70. Dharnidharka VR, Cherikh WS, Neff R, Cheng Y, Abbott KC. Retransplantation after BK virus nephropathy in prior kidney transplant: an OPTN database analysis. *Am J Transplant.* 2010;10:1312-5.
71. Geetha D, Sozio SM, Ghanta M, Josephson M, Shapiro R, Dadhania D, et al. Results of repeat renal transplantation after graft loss from BK nephropathy. *Transplantation.* 2011;92:781-6.
72. Hirsch HH, Ramos E. Retransplantation after polyomavirus-associated nephropathy: just do it? *Am J Transplant.* 2006;6:7-9.
73. Hirsch HH, Randhawa P; AST Infectious Diseases Community of Practice. BK polyomavirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2013;13 Suppl 4:179-88.
74. Huang J, Danovitch G, Pham PT, Bunnapradist S, Huang E. Kidney retransplantation for BK virus nephropathy with active viremia without allograft nephrectomy. *J Nephrol.* 2015;28:773-7.

# Resistencia antibiótica y trasplante renal

Oscar Len Abad

Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona

Nefrología Sup Ext 2018;9(2):28-33

## INTRODUCCIÓN

La expectativa y calidad de vida de los pacientes sometidos a trasplante renal (TR) han mejorado significativamente en las últimas décadas. Estos avances se deben al desarrollo de fármacos inmunosupresores más potentes y seguros, y a la implementación de guías clínicas que han permitido optimizar las estrategias profilácticas frente a los principales microorganismos oportunistas<sup>1</sup>. Sin embargo, una amenaza importante a esta mejora es el incremento progresivo en la incidencia de infecciones debidas a microorganismos resistentes a los antibióticos, de las que no escapa el receptor de TR. Según la Organización Mundial de la Salud, este incremento se considera actualmente una de las mayores amenazas mundiales. Los fallecimientos causados por esta circunstancia en el ámbito mundial se calcularon en 700.000 en 2016, 25.000 en Europa, con un gasto asociado de 1,5 millones de euros. En España, en dicho período, según datos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, se produjeron 2.500 fallecimientos debidos a la infección por bacterias multirresistentes (MR). Estas bacterias incluyen bacilos gramnegativos (BGN) no fermentadores, como *Pseudomonas aeruginosa* o *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenem, enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) o resistentes a carbapenem (en especial, *Klebsiella pneumoniae*) o *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM)<sup>2</sup>. Los receptores de TR son particularmente vulnerables al desarrollo de infecciones por BGN-MR, presentan una exposición prolongada al entorno sanitario, requieren procedi-

mientos diagnósticos y terapéuticos invasivos y están expuestos a antibióticos de amplio espectro<sup>2</sup>. La inmunosupresión no solo aumenta la susceptibilidad a la infección, también empeora su pronóstico dado su efecto deletéreo sobre la respuesta inmune del huésped. Por otro lado, el limitado arsenal terapéutico disponible frente a estos microorganismos a menudo implica el uso de antibióticos potencialmente nefrotóxicos, lo que representa un riesgo adicional al coincidir con otros tratamientos también potencialmente nefrotóxicos pero, a la vez, imprescindibles, como los inhibidores de la calcineurina. Por lo tanto, el enfoque terapéutico de las infecciones por microorganismos MR en los receptores de TR resulta particularmente desafiante en comparación con otros grupos de pacientes.

## MECANISMOS DE RESISTENCIA ANTIBIÓTICA

Aunque las infecciones producidas por microorganismos grampositivos, tales como SARM y *Enterococcus* spp. resistentes a glucopéptidos, son frecuentes en el entorno hospitalario, tenemos disponibles nuevos antibióticos con una excelente actividad in vitro y una farmacocinética y perfil de seguridad muy favorables<sup>3</sup>. Sin embargo, en el TR, el mayor problema lo representan los BGN-MR por 2 motivos principales: a) la incidencia de infección por BGN es la predominante, concretamente, la infección del tracto urinario (ITU), y b) los BGN-MR, en algunos casos, han desarrollado mecanismos de resistencia frente a la mayoría, sino todos, los antibióticos disponibles.

Las enterobacterias y *P. aeruginosa* constituyen los BGN en los que tales desafíos terapéuticos se observan con mayor frecuencia en la práctica clínica diaria. Aunque la resistencia de estos microorganismos a diferentes antibióticos puede explicarse por la selección de mutaciones cromosómicas, el mecanismo más comúnmente involucra-

**Correspondencia:** Oscar Len Abad

Servei de Malalties Infeccioses.

Hospital Universitari Vall d'Hebron.

Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.

oscar.len@vhir.org

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

do es la adquisición de genes exógenos localizados en elementos genéticos inmóviles (plásmidos). Entre estos genes, el papel fundamental lo juegan los que codifican la producción de BLEE, las betalactamasas tipo AmpC y las carbapenemasas<sup>4</sup>:

- **BLEE.** Estas enzimas pueden hidrolizar y, por lo tanto, proporcionar resistencia a penicilinas, aztreonam y todas las generaciones de cefalosporinas, a excepción de cefamicinas (es decir, cefoxitina, cefotetán o cefmetazol). Además de las cefamicinas, las BLEE no hidrolizan carbapenems, y son inhibidas por los inhibidores de la betalactamasa, como el ácido clavulánico, tazobactam, sulbactam y avibactam. Además, las enterobacterias productoras de BLEE suelen ser menos susceptibles a los antibióticos que no son betalactámicos (aminoglucósidos, quinolonas o cotrimoxazol) que otras bacterias. Los genes que codifican BLEE se pueden localizar en plásmidos, lo que facilita la diseminación horizontal de una bacteria a otra. La producción de BLEE también puede verse en *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* spp.
- **Betalactamasas tipo AmpC.** Estas enzimas son cefalosporinasas codificadas en el cromosoma de muchas enterobacterias y otros BGN como *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* spp. Confieren resistencia a cefalosporinas de primera y segunda generaciones y cefoxitina, así como a la mayoría de las combinaciones de penicilinas y de inhibidores de betalactamasa. En muchas enterobacterias (como *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae* y *Serratia marcescens*) y *P. aeruginosa*, las betalactamasas de tipo AmpC se expresan constitutivamente a bajo nivel, pero pueden inducirse bajo exposición a betalactámicos (especialmente cefalosporinas de tercera generación) a través de mutaciones en genes reguladores. La sobreproducción de AmpC resultante puede conferir resistencia adicional a las cefalosporinas de tercera y quinta generaciones, al tiempo que permanece susceptible a las cefalosporinas de cuarta generación. Los genes que codifican estas enzimas también pueden ubicarse en plásmidos móviles, con el potencial de diseminación a otras bacterias. Sin embargo, en términos generales, las betalactamasas de tipo AmpC se encuentran con menor frecuencia en plásmidos que las BLEE.
- **Carbapenemasas.** Estas enzimas constituyen un grupo diverso que se caracteriza por su capacidad para hidrolizar

carbapenems (ertapenem, imipenem, meropenem, doripenem). Las carbapenemasas pertenecen fundamentalmente a 3 clases diferentes según la clasificación molecular de Ambler: *a*) clase A, principalmente enzimas de tipo KPC; *b*) clase B o metalobetalactamasas (MBL), principalmente enzimas de tipo VIM, IMP y NDM, y *c*) clase D, principalmente grupo OXA-48. Aunque la mayoría de las carbapenemasas también hidroliza las clases restantes de betalactámicos, algunas de ellas no ejercen actividad significativa frente a cefalosporinas de amplio espectro (como cefotaxima y ceftazidima) y aztreonam (carbapenemasas del grupo OXA-48), mientras que otras no hidrolizan aztreonam (MBL). La transferencia horizontal a través de plásmidos es el modo más común de diseminación.

### DEFINICIÓN DE MULTIRRESISTENTE, EXTREMADAMENTE RESISTENTE Y PANRESISTENTE

Existen unas definiciones de consenso propuestas conjuntamente por el European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) y los Centers for Disease Control and Prevention (CDC), que establecen una terminología internacional estandarizada para describir los perfiles de resistencia adquiridos en enterobacterias (excluyendo *Salmonella* y *Shigella*), *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* spp.<sup>5</sup>. Estas definiciones no tienen en cuenta los patrones de resistencia intrínseca mostrados por los diferentes microorganismos. En estas definiciones de consenso para las bacterias MR, extremadamente resistentes (XDR) y panresistentes (PDR), las diferentes clases de antimicrobianos se distribuyen en categorías según se prescriban frente a enterobacterias, *P. aeruginosa* o *Acinetobacter* spp. (tabla 1).

- **MR.** El microorganismo muestra sensibilidad intermedia o resistencia al menos a un agente en 3 o más categorías de antibióticos.
- **XDR.** El microorganismo muestra resistencia al menos a un agente en todas las categorías menos 1 o 2.
- **PDR.** El microorganismo muestra resistencia adquirida a todos los agentes en todas las categorías antibióticas.

Aunque estas definiciones no se correlacionan necesariamente con la presencia de los mecanismos de resistencia

**Tabla 1.** Categorías de antibióticos usados para definir bacterias multirresistentes (MR), extremadamente resistentes (XDR) y panresistentes (PDR)

Microorganismo	
<b>Enterobacterias</b>	Penicilinas, penicilinas con inhibidores de betalactamasas, cefalosporinas de primera y segunda generaciones, cefalosporinas de tercera y cuarta generaciones, cefalosporinas de quinta generación, cefamicinas, monobactams, carbapenems, aminoglucósidos, quinolonas, cotrimoxazol, tetraciclinas, glicilciclinas, fosfomicina y colistina
<b><i>Pseudomonas aeruginosa</i></b>	Penicilinas antipseudomónicas con inhibidores de betalactamasas, cefalosporinas antipseudomónicas, monobactams, carbapenems, aminoglucósidos, quinolonas, fosfomicina y colistina
<b><i>Acinetobacter baumannii</i></b>	Ampicilina + sulbactam, penicilinas antipseudomónicas con inhibidores de betalactamasas, cefalosporinas de tercera y cuarta generaciones, carbapenems, aminoglucósidos, quinolonas, cotrimoxazol, tetraciclinas y colistina

más frecuentes que se encuentran en enterobacterias (es decir, BLEE, betalactamasas tipo AmpC o carbapenemasas), todos los aislados de este grupo que albergan dichos mecanismos deben considerarse, al menos, como MR.

## CONSIDERACIONES CLÍNICAS PARTICULARES DE LA INFECCIÓN POR BACILOS GRAMNEGATIVOS MULTIRRESISTENTES EN EL TRASPLANTE RENAL

El tracto urinario es la fuente de la mayoría de las infecciones postrasplante, incluida la bacteriemia, entre los receptores de TR, frecuentemente en forma de cistitis no complicada (aunque la pielonefritis aguda del injerto com-

prende hasta una décima parte de los casos)<sup>6</sup>. Las infecciones por enterobacterias productoras de BLEE son más frecuentes en el TR que en otros trasplantes de órgano sólido (TOS) por esta mayor incidencia de ITU. En un estudio español, que reclutó 4.000 receptores de TOS e incluyó 249 episodios (4,4%) de ITU, se observó que *Escherichia coli* fue el microorganismo más frecuentemente aislado (57,8%) y que el 25% fueron bacterias productoras de BLEE<sup>6</sup>.

*E. coli* productora de BLEE representa hasta el 12% de las infecciones en el TR, particularmente en presencia de trasplante de páncreas simultáneo, terapia renal sustitutiva tras el trasplante, uso previo de antibióticos u obstrucción o instrumentación del tracto urinario. Alrededor del 70% de las complicaciones causadas por BGN productores de BLEE o hiperproductores de AmpC son ITU; otras fuentes potenciales de infección incluyen el lecho quirúrgico, la presencia de linfocele o fístulas urinarias<sup>7</sup>. *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa (KPC) puede ser responsable de ITU, asociada o no con bacteriemia y episodios recurrentes<sup>8</sup>. Además, este microorganismo comúnmente está involucrado en infecciones intraabdominales relacionadas con el procedimiento quirúrgico, como colecciones, abscesos o hematomas.

Con respecto a *P. aeruginosa* MR, las manifestaciones clínicas más comunes son la ITU y la neumonía nosocomial, a menudo complicadas por el desarrollo de bacteriemia asociada<sup>9</sup>. Del mismo modo, *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenem constituye una causa no infrecuente de neumonía nosocomial, particularmente en forma de neumonía asociada a la ventilación, y es responsable de hasta el 3% de todos los episodios de bacteriemia después del TR<sup>10</sup>.

En la última década se ha observado un aumento progresivo de la tasa de resistencia entre los microorganismos responsables de la ITU en el TR. Un estudio español comparó la incidencia de ITU en TR entre los períodos 2002-2004 y 2011-2013 y observó una disminución en la frecuencia de *E. coli* (del 60 al 46%) mientras aumentaba la de *K. pneumoniae* (del 9 al 15%), así como la de *Enterobacter cloacae* (del 0,6 al 3%) y *P. aeruginosa* (del 2 al 8%). Este cambio se correspondía con un aumento en la incidencia

de enterobacterias productoras de BLEE (del 6 al 26%) y de carbapenemasa (del 0 al 5%). Estos cambios en la epidemiología conllevan una modificación del tratamiento antibiótico empírico al utilizar antibióticos de mayor espectro, lo que a su vez implica mayor presión antibiótica y, finalmente, más aparición de resistencias<sup>11</sup>.

En general, las infecciones causadas por BGN-MR presentan una mayor mortalidad atribuible que las debidas a microorganismos susceptibles. Este hecho se debe, principalmente, al aumento de las probabilidades de iniciar una terapia antimicrobiana empírica inadecuada y al fracaso clínico de la terapia dirigida, incluso cuando se usan antibióticos con actividad *in vitro*.

### FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL DESARROLLO DE INFECCIONES POR BACILOS GRAMNEGATIVOS MULTIRRESISTENTES EN EL TRASPLANTE RENAL

De forma global, los factores de riesgo generalmente asociados con la infección por BGN-MR en los receptores de TR incluyen la edad mayor de 50 años, la infección por el virus de la hepatitis C, la terapia de reemplazo renal después del trasplante y la reintervención quirúrgica, el trasplante de riñón-páncreas y la nefrostomía postrasplante<sup>7,9</sup>.

Los factores de riesgo específicos para la infección por enterobacterias productoras de BLEE en TR incluyen el trasplante de riñón-páncreas, el uso previo de antibióticos, la terapia de reemplazo renal después del trasplante y la obstrucción urinaria postrasplante<sup>7</sup>. En relación con el uso previo de antibióticos, 2 de los principales factores asociados son la profilaxis antibiótica y el tratamiento de la bacteriuria asintomática. Así, la administración de cotrimoxazol como profilaxis para la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* se ha relacionado con un aumento de la incidencia de bacteriuria por *Pseudomonas* spp. y un aumento de la resistencia de *E. coli* a cotrimoxazol del 50 al 90%, sin que se modificase la frecuencia de episodios de cistitis ni de pielonefritis<sup>12</sup>. Finalmente, el tratamiento de la bacteriuria asintomática en el TR, una vez retirado el catéter doble J, no disminuye la incidencia de pielonefritis posterior, pero provoca un aumento de la infección o colonización por

bacterias MR<sup>13</sup>. La asociación entre la colonización de enterobacterias productoras de BLEE rectal y el riesgo de ITU por estos microorganismos en el TR también se ha demostrado: el 55% de los pacientes con ITU por enterobacterias productoras de BLEE tenían antecedentes previos de colonización rectal; estos estudios también han confirmado que la ITU recurrente por enterobacterias productoras de BLEE es frecuente (40%) y se asocia con una edad más avanzada y bacteriuria persistente después del tratamiento apropiado<sup>14</sup>. La epidemiología y los factores de riesgo varían según las diferentes enterobacterias productoras de BLEE. Aunque la tasa de transmisión horizontal de *K. pneumoniae* productora de BLEE es alta, es menor en el caso de *E. coli* productora de BLEE. Un estudio español que analizó 116 episodios de infección por *K. pneumoniae* en receptores de TOS informó de que más de la mitad de los aislados eran productores de BLEE (53%); aproximadamente la mitad de ellos fueron diagnosticados en el primer mes después del trasplante y la infección urinaria se registró con mayor frecuencia (72%), especialmente en TR (11%), seguido del hepático (7%), el cardíaco (5%) y el combinado (6%)<sup>15</sup>.

En cuanto a *P. aeruginosa* MR, los factores de riesgo descritos en la población de TOS son el trasplante previo, la adquisición nosocomial, el ingreso previo en UCI y la situación de *shock* séptico<sup>9</sup>.

### ABORDAJE DE LA INFECCIÓN POR BACILOS GRAMNEGATIVOS MULTIRRESISTENTES EN EL TRASPLANTE RENAL

Se recomienda lavarse las manos y desinfectarse con geles a base de alcohol antes y después de tocar a los pacientes colonizados o infectados por microorganismos MR. También se recomiendan precauciones de aislamiento de contacto, incluido el aislamiento en habitación individual, en el caso de pacientes colonizados o infectados por BGN MR (a excepción de *E. coli* productora de BLEE)<sup>1</sup>.

Los carbapenems (en concreto, ertapenem) se recomiendan como tratamiento empírico y dirigido de las infecciones moderadas o graves causadas por enterobacterias productoras de BLEE en receptores de TR. Sin embargo, el

uso de carbapenems debe evitarse siempre que sea posible, especialmente en el caso de la profilaxis quirúrgica en el paciente colonizado. El uso de combinaciones de penicilinas y de inhibidores de betalactamasa parece razonable en receptores con infecciones por enterobacterias productoras de BLEE no bacteriémicas (especialmente ITU)<sup>1</sup>.

El tratamiento combinado se recomienda como tratamiento de primera línea para los pacientes diagnosticados con una infección grave causada por microorganismos productores de carbapenemasas. El tratamiento combinado se realizará con 2 antimicrobianos totalmente activos (que incluyen colistina, tigeciclina, aminoglucósido o fosfomicina y meropenem) si la CMI (concentración mínima inhibitoria) es < 8 mg/l. La fosfomicina se usa preferiblemente en tratamientos de combinación de 3 medicamentos. Las concentraciones medias de suero y las concentraciones urinarias de tigeciclina son bajas. Por lo tanto, la tigeciclina no es adecuada para el tratamiento de bacteriemia o ITU. La monoterapia se recomienda para las infecciones no graves, cuando se pueda prescribir un antibiótico totalmente activo, con una penetración adecuada en el lugar de la infección, particularmente para la ITU no grave; en este caso, podría considerarse fosfomicina-trometamol. La monoterapia con carbapenem (administrada por infusión prolongada) puede considerarse para infecciones leves si el microorganismo es sensible y el foco de la infección está adecuadamente controlado; por ejemplo, sepsis urinaria sin obstrucción del tracto urinario ni síntomas o signos de sepsis grave o *shock* séptico. Tanto los aminoglucósidos como la colistina se reservarán como antibióticos de última elección dada su potencial nefrotoxicidad. Se puede considerar el uso de ceftazidima-avibactam si la cepa muestra sensibilidad *in vitro*<sup>1</sup>.

En el caso de *P. aeruginosa* MR, la combinación de antibióticos no persigue mejorar la supervivencia en comparación con la monoterapia; pretende que al menos un antibiótico sea activo. Los aminoglucósidos están indicados en ITU complicada causada por cepas XDR siempre que sea sensible y con monitorización de la función renal. Ceftolozano-tazobactam sería la alternativa en caso de bacteriemia o neumonía. La colistina sería la última opción en caso de resistencia o imposibilidad de administración del resto de antibióticos<sup>1</sup>.

## CONCLUSIÓN

La prevalencia de la resistencia antibiótica está en aumento debido al incremento en la incidencia de bacterias MR y al uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro. En TR, esta situación es especialmente preocupante en la ITU y, más concretamente, en la pielonefritis del injerto, con las consecuencias deletéreas que conlleva para el funcionamiento de este. Se debe ser muy riguroso a la hora de escoger el tratamiento empírico con relación al tipo, dosis y tiempo de administración, así como optimizarlo tan pronto como se disponga de los resultados microbiológicos, para no contribuir a la generación de más resistencias.

## Conflicto de intereses

El autor declara que no tiene conflicto de intereses potencial relacionado con los contenidos de este artículo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aguado JM, Silva JT, Fernández-Ruiz M, Cordero E, Fortún J, Gudiol C, et al; Spanish Society of Transplantation (SET); Group for Study of Infection in Transplantation of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (GESITRA-SEIMC); Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI) (RD16/0016). Management of multidrug resistant Gram-negative bacilli infections in solid organ transplant recipients: SET/GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations. *Transplant Rev (Orlando)*. 2018;32:36-57.
2. Cervera C, Van Delden C, Gavalda J, Welte T, Akova M, Carratalà J. Multidrug-resistant bacteria in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20 Suppl 7:49-73.
3. Rodvold KA, McConeghy KW. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Therapy: Past, Present, and Future. *Clin Infect Dis*. 2014;58 Suppl 1:S20-7.
4. Iredell J, Brown J, Tagg K. Antibiotic resistance in Enterobacteriaceae: mechanisms and clinical implications. *BMJ*. 2016;352:h6420.
5. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:268-81.

6. Vidal E, Torre-Cisneros J, Blanes M, Montejo M, Cervera C, Aguardo JM, et al; Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI). Bacterial urinary tract infection after solid organ transplantation in the RESITRA cohort. *Transpl Infect Dis*. 2012;14:595-603.
7. Linares L, Cervera C, Cofán F, Lizaso D, Marco F, Ricart MJ, et al. Risk factors for infection with extended-spectrum and AmpC  $\beta$ -lactamase-producing gram-negative rods in renal transplantation. *Am J Transplant*. 2008;8:1000-5.
8. Bodro M, Sanclemente G, Lipperheide I, Allali M, Marco F, Bosch J, et al. Impact of antibiotic resistance on the development of recurrent and relapsing symptomatic urinary tract infection in kidney recipients. *Am J Transplant*. 2015;15:1021-7.
9. Bodro M, Sabé N, Tubau F, Lladó L, Baliellas C, González-Costello J, et al. Extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in solid organ transplant recipients. *Transplantation*. 2015;99:616-22.
10. Shields RK, Clancy CJ, Gillis LM, Kwak EJ, Silveira FP, Massih RC, et al. Epidemiology, clinical characteristics and outcomes of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections among solid organ transplant recipients. *PLoS One*. 2012;7:e52349.
11. Origüen J, Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Ruiz-Merlo T, González E, Morales JM, et al. Progressive increase of resistance in Enterobacteriaceae urinary isolates from kidney transplant recipients over the past decade: narrowing of the therapeutic options. *Transpl Infect Dis*. 2016;18:575-84.
12. Singh R, Bemelman FJ, Hodiament CJ, Idu MM, Ten Berge IJM, Geerlings SE. The impact of trimethoprim-sulfamethoxazole as *Pneumocystis jiroveci* pneumonia prophylaxis on the occurrence of asymptomatic bacteriuria and urinary tract infections among renal allograft recipients: A retrospective before-after study. *BMC Infect Dis*. 2016;16:90.
13. Origüen J, López-Medrano F, Fernández-Ruiz M, Polanco N, Gutiérrez E, González E, et al. Should Asymptomatic Bacteriuria Be Systematically Treated in Kidney Transplant Recipients? Results From a Randomized Controlled Trial. *Am J Transplant*. 2016;16:2943-53.
14. Pilms B, Scemla A, Join-Lambert O, Mamzer MF, Lortholary O, Legendre C, et al. ESBL-producing enterobacteriaceae-related urinary tract infections in kidney transplant recipients: incidence and risk factors for recurrence. *Infect Dis (Lond)*. 2015;47:714-8.
15. Linares L, Cervera C, Hoyo I, Sanclemente G, Marco F, Cofán F, et al. *Klebsiella pneumoniae* infection in solid organ transplant recipients: Epidemiology and antibiotic resistance. *Transplant Proc*. 2010;42:2941-3.

# Sobreinmunosupresión: definición y probabilidades diagnósticas

Constantino Fernández Rivera<sup>1</sup>, Marisa Agüera Morales<sup>2</sup>, Sheila Cabello Pelegrin<sup>3</sup>, Sonia Cillero Rego<sup>4</sup>, Ana Fernández Rodríguez<sup>5</sup>, Antonio Franco Esteve<sup>6</sup>, Teresa García Álvarez<sup>7</sup>, Álex Gutiérrez Dalmau<sup>8</sup>, Román Hernández Gallego<sup>9</sup>, Inmaculada Lorenzo Álvarez<sup>10</sup>, Thais López Alba<sup>11</sup>, Alicia Mendiluce Herrero<sup>12</sup>, Miguel Ángel Muñoz Cepeda<sup>13</sup>, Pilar Pascual<sup>12</sup>, Ana Ramos Verde<sup>14</sup>, Isabel Sáez Calero<sup>15</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña

<sup>2</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Reina Sofía, Córdoba

<sup>3</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Son Dureta, Palma de Mallorca

<sup>4</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Lucus-Augusti, Lugo

<sup>5</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid

<sup>6</sup> Servicio de Nefrología, Hospital General de Alicante, Alicante

<sup>7</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz

<sup>8</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

<sup>9</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Infanta Cristina, Badajoz

<sup>10</sup> Servicio de Nefrología, Hospital General de Albacete, Albacete

<sup>11</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Parc Taulí, Sabadell, Barcelona

<sup>12</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid

<sup>13</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Virgen de la Salud, Toledo

<sup>14</sup> Servicio de Nefrología, Fundación Jiménez Díaz, Madrid

<sup>15</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de Burgos, Burgos

Nefrología Sup Ext 2018;9(2):34-49

## INTRODUCCIÓN

El trasplante renal está considerado como la mejor forma de tratamiento de la insuficiencia renal crónica<sup>1a</sup>. El pronóstico depende de conseguir un equilibrio adecuado entre el tratamiento inmunosupresor y el estado inmune del paciente; un exceso de inmunosupresión provocaría infecciones y tumores y, al contrario, un defecto podría favorecer la presencia de rechazo.

En los últimos años se han comunicado nuevos esquemas de inmunosupresión en el trasplante, que guardan relación con el cambio en el perfil del paciente al que se debe realizar el tras-

plante y de su donante (criterio expandido, hipersensibilizados, donante fallecido de causa cardiovascular, ABO y HLA incompatibles, donante vivo, etc.). Además han aparecido nuevos perfiles en función de los riesgos de enfermedades infecciosas o tumorales que hacen que el *gold standard* de la inmunosupresión pueda variar en función de esos perfiles.

El término *sobreinmunosupresión* no está recogido en MeSH y los artículos indexados como tal lo hacen como *inmunosupresión*. Asimismo, el *Diccionario de términos médicos* de la Real Academia Nacional de Medicina<sup>1b</sup> tampoco dispone de una entrada para el término *sobreinmunosupresión*. En ambos casos se hace referencia a *inmunosupresión* como la disminución de la respuesta inmunitaria, ya sea por causas naturales, como consecuencia de una enfermedad congénita o adquirida, provocada artificialmente mediante irradiación o administración de productos químicos o biológicos para evitar el rechazo de los trasplantes, o por ambas causas a la vez,

---

**Correspondencia:** Constantino Fernández Rivera  
Servicio Nefrología. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña.  
As Xubias 84. PC 15006, A Coruña.  
Constantino.fernandez.rivera@sergas.es

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

y que aumenta el riesgo de infecciones. En teoría, cabe distinguir entre inmunodepresión como disminución de la respuesta inmune e inmunosupresión como anulación de dicha respuesta. En la práctica, esta distinción se está perdiendo, posiblemente por la influencia del inglés *supression*, que indica disminución.

Si ya existe controversia en el término, la discrepancia surgida para tratar de monitorizar la inmunosupresión es mucho mayor, si bien se han realizado y se están realizando estudios que podrían complementar a los ya disponibles en la comprensión y abordaje de la respuesta inmune, no solo a nivel del uso de agentes inmunosupresores, sino también en cuanto a la respuesta en relación con enfermedades infecciosas asociadas con el trasplante. Un aspecto para tener en cuenta, muy mencionado en la actualidad, es el “estado neto de inmunosupresión”, que hace referencia a una serie de factores que cuando están presentes contribuyen a la aparición de infecciones.

En la actual revisión, pretendemos dar una definición más efectiva que literal del término de sobreinmunosupresión, además de actualizar los conocimientos, en función de estudios recientes, respecto a la monitorización de la respuesta inmune, no solo durante el trasplante, sino incluso antes de este (en lista de espera), con el objeto de conocer a los pacientes que están en riesgo de sufrir alguna enfermedad infecciosa. Se ha revisado el estado actual de biomarcadores, especialmente no invasivos, que ofrecerían una ayuda especial tanto en la prevención como en el tratamiento y monitorización de la sobreinmunosupresión.

Dado que la eficacia terapéutica en el tratamiento de las infecciones en el paciente trasplantado va a depender, en mayor o menor grado, de un diagnóstico eficaz y temprano de la enfermedad y del tratamiento más adecuado, se han revisado las publicaciones presentes en el momento actual sobre las novedades surgidas tanto en el diagnóstico como en el tratamiento de las enfermedades infecciosas más comunes en trasplante renal.

## MÉTODOS

Se han revisado, tras una búsqueda en PubMed y Google Academic, los artículos relacionados con monitorización de

la respuesta inmune, biomarcadores, diagnóstico y tratamiento de las infecciones oportunistas desde finales de los 2000 hasta 2017. Inicialmente se han seleccionado algo más de 104 artículos y revisado finalmente 71, contando las publicaciones recomendadas en las consideraciones finales realizadas durante el transcurso de la reunión Prometeo 2. Los artículos seleccionados se clasificaron según el grado de evidencia por el sistema Grade (alta, moderada, baja).

## DEFINICIÓN DE SOBREINMUNOSUPRESIÓN

Una vez expuestas las dificultades para encontrar un término indexado y dado que no existe una definición clara y extensa para *sobreinmunosupresión*, por razones prácticas podemos definir este término como lo reflejan Budde et al<sup>2</sup>: la frecuencia y gravedad de infecciones oportunistas<sup>3</sup> y de malignidad en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor. Esta definición está basada en que tanto las infecciones como la presencia de tumores se suelen considerar como “*end points* clínicos” en la mayoría de los estudios y suponen dos de las causas más importantes de fallecimiento en los pacientes trasplantados.

El riesgo de infección en un trasplante renal está asociado al tratamiento inmunosupresor, aunque depende también de una serie de factores que determinan el estatus *neto* de inmunosupresión (tabla 1). La clase de agente infeccioso implicado está asociada, de forma directa o indirecta, al

**Tabla 1.** Condiciones que favorecen el riesgo de infección en el trasplante

### Tratamiento inmunosupresor previo al trasplante

- Complicaciones técnicas asociadas al trasplante
- Integridad de la barrera mucocutánea (catéteres, drenajes, sonda, etc.)
- Citopenias: neutropenia, linfopenia, hipogammaglobulinemia
- Alteraciones genéticas que comprometen el sistema inmune
- Complicaciones metabólicas: uremia, diabetes, desnutrición
- Coinfección viral

**Tabla 2.** Asociación de tratamiento inmunosupresor y tipo de infección

Inmunosupresores	Infecciones
Globulinas antilinfocitarias	Células T: enfermedades virales Células B: gérmenes encapsulados
Plasmaféresis	Gérmenes encapsulados
Belatacept	VEB/ELP
Corticoides	Bacterias, hongos, herida
Azatioprina	Neutropenia, papilomavirus
Ácido micofenólico	Bacterias, enfermedad por CMV tardía
Anticalcineurínicos	Herpes, gingivitis
imTOR	¿Herida?

CMV: citomegalovirus; VEB: virus de Epstein-Barr; ELP: enfermedad linfoproliferativa postrasplante; imTOR: inhibidores del ligando de la rapamicina en los mamíferos (*mammalian target of rapamycin*).

tratamiento inmunosupresor utilizado, como refleja la tabla 2. Cabe reseñar respecto a esta tabla que son las dosis y los niveles elevados de imTOR (inhibidores del ligando de la rapamicina en los mamíferos [*mammalian target of rapamycin*]) los que están relacionados con la incidencia de estas infecciones. En la actualidad se emplean dosis y niveles más bajos y sin inducción, observándose una incidencia similar e incluso menor, si nos referimos a enfermedades virales, a las que presentan los pacientes tratados con derivados del ácido micofenólico<sup>4,5</sup>.

## MONITORIZACIÓN DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO

El éxito de un trasplante se basa en encontrar el equilibrio perfecto entre la presencia de rechazo, por un lado, y la aparición de infecciones y/o neoplasias, por otro. En la práctica clínica, es común monitorizar los niveles de agentes inmunosupresores y tratar de anticiparnos a las infecciones con análisis de PCR, fundamentalmente citomega-

lovirus (CMV) y bacilo de Koch (BK), aunque esto no represente conocer el estado de inmunosupresión del paciente. En los últimos años se han desarrollado métodos que tratan de identificar el verdadero estado de respuesta inmune del paciente. A continuación se revisan los aspectos más desarrollados en este campo:

- Valor predictivo ImmuKnow.
- Inmunidad celular (T: CD4, CD8, Treg).
- *Natural killer* (NK).
- Inmunidad humoral: inmunoglobulinas (Ig) y complemento.
- Biomarcadores de inmunosupresión.

### ImmuKnow

El ImmuKnow es un marcador de producción de ATP en las células de la respuesta inmune. A pesar de que su nivel elevado se ha relacionado con la existencia de rechazo y su nivel bajo con la presencia de infecciones, no se considera un marcador de inmunosupresión, por sus resultados poco consistentes, la falta de un adecuado punto de corte, su variabilidad según el momento de la realización y que no discrimina el tipo de infecciones o rechazo.

Perez-Jacoiste et al<sup>6</sup>, tras un estudio prospectivo de cohortes realizado entre 2011 y 2013 en 100 pacientes, concluyen que este test al mes postrasplante predice el desarrollo de enfermedad por CMV entre el primer y el sexto meses postrasplante. No influye fuera de ese período ni con la presencia de otras infecciones. *Evidencia baja*.

Huskey et al<sup>7</sup> analizan el valor predictivo de este test para diagnosticar infecciones oportunistas o rechazo, en un estudio retrospectivo observacional de 188 pacientes con infección oportunista y 94 con rechazo agudo. Concluyen que los niveles de ImmuKnow 90 días antes no predicen ni el desarrollo de infección oportunista ni el rechazo agudo. *Evidencia baja*.

Berglund et al<sup>8</sup> analizan, en un estudio retrospectivo y observacional, la mortalidad de 362 pacientes trasplantados renales y encuentran una asociación de niveles de ImmuKnow < 175 ng/ml con una mayor mortalidad. *Evidencia baja*.

He et al<sup>9</sup> estudian la influencia de la monitorización con ImmuKnow en un estudio retrospectivo observacional de 42 trasplantes renales y lo comparan con 25 controles sanos. Concluyen que la monitorización tiene mayor valor que determinaciones aisladas para detectar un cambio que se asocie con un evento (infección o rechazo). *Evidencia baja*.

Ling et al<sup>10</sup> realizan un metaanálisis que demuestra una baja sensibilidad y especificidad para infección y menor aún para rechazo. *Evidencia alta*.

### Inmunidad celular

El estudio de producción de citocinas (interferón gamma [IFN- $\gamma$ ]) por las células que participan en la respuesta inmune tras ser estimuladas con distintos mitógenos proporciona información sobre la capacidad de respuesta de estas células y, por tanto, sobre la posibilidad de tener un rechazo. Por otra parte, el estudio de subpoblaciones linfocitarias aporta información sobre el riesgo de padecer infecciones oportunistas según el grado de depleción linfocitaria ocasionada por el tipo de inducción en el trasplante.

Fernández-Ruiz et al<sup>11</sup> encuentran una predisposición a sufrir infecciones oportunistas en pacientes sin inducción con globulina antitimocítica (ATG) en aquellos con un nivel de CD8 al mes  $< 0,100 \times 10^3$  células/ $\mu$ l y en pacientes que reciben ATG con un nivel de CD4 al mes  $< 0,050 \times 10^3$  células/ $\mu$ l, que tienen mayor incidencia de enfermedad por CMV. Estos autores concluyen que la monitorización de las poblaciones linfocitarias puede ser útil para predecir infecciones oportunistas y ayudar a confeccionar una inmunosupresión adecuada al perfil de cada paciente. *Evidencia moderada*. Este mismo autor<sup>12</sup> estudió las poblaciones linfocitarias NK en 396 pacientes, de los que 304 eran trasplantes renales y 92 trasplantes hepáticos, encontrando que un recuento de NK al mes  $< 50$  células/ $\mu$ l tiene mayor riesgo de infecciones fúngicas, con una sensibilidad del 87,5% y una especificidad del 55,8%. *Evidencia moderada*.

Schachtner et al<sup>13</sup>, en un estudio prospectivo de casos-control de 97 pacientes que recibieron un injerto procedente de donante vivo (35 ABOi y 62 ABOc), detectaron más

complicaciones infecciosas en los primeros meses postrasplante y una mayor disminución de las poblaciones linfocitarias (CD19, CD3, CD4, IFN $\gamma$ , IL-10). *Evidencia baja*.

San Segundo et al<sup>14</sup>, en un estudio de poblaciones linfocitarias en 18 trasplantes renales que fueron convertidos a imTOR, encontraron un aumento en el número absoluto de células Tregs, lo que facilitaría cierto grado de tolerancia inmunológica. *Evidencia baja*.

En sentido contrario, Hope et al<sup>15</sup> realizaron un estudio observacional prospectivo en 56 receptores de trasplante renal con antecedentes o diagnóstico de cáncer y los compararon con 25 pacientes sin cáncer, y encontraron una respuesta aloinmune disminuida, así como células NK. *Evidencia baja*.

Hricik et al<sup>16</sup>, en un estudio sobre la valoración de la respuesta aloinmune mediante IFN- $\gamma$  ELISpot, concluyeron que este test puede asesorar sobre el riesgo inmunológico, si bien estos resultados están alterados en los pacientes que reciben ATG. *Evidencia moderada*. Crespo et al<sup>17</sup> estudiaron a 60 pacientes con biopsias al sexto mes y encontraron que la monitorización mediante IFN- $\gamma$  ELISpot puede asesorar sobre la presencia de rechazo agudo subclínico y la presencia de anticuerpos HLA de novo. *Evidencia moderada*. Ambos estudios difieren en el tiempo de realización del test.

El problema reside en que, para realizar muchos de estos estudios, no se dispone de células del donante, la metodología empleada no está estandarizada y suele ser laboriosa, y los resultados tampoco están validados, por lo que, actualmente, es difícil poder extrapolar los resultados a la práctica clínica.

### Inmunidad humoral

A diferencia de lo que ocurre con la monitorización de la respuesta celular, hay estudios que relacionan la hipogammaglobulinemia y la hipocomplementemia (C3) con la presencia de infecciones. Actualmente está en marcha un estudio multicéntrico español cuyo objetivo es dar validación a los estudios previos sobre estos parámetros.

Fernández-Ruiz et al<sup>18</sup> evaluaron prospectivamente la incidencia de hipogammaglobulinemia en una serie de 226 trasplantes renales y encontraron que la presencia de hipogammaglobulinemia al mes es un factor de riesgo de infección bacteriana entre el primer mes y el sexto postrasplante. *Evidencia moderada*. Estos mismos autores<sup>19</sup> publicaron 1 año más tarde los resultados de otro estudio prospectivo con 270 pacientes trasplantados renales sobre la monitorización de C3 y C4 tras el trasplante. En un análisis multivariado, la presencia de hipocomplementemia C3 al mes postrasplante emergió como factor de riesgo independiente para todas las infecciones en general y la infección bacteriana en particular. *Evidencia moderada*.

Florescu et al<sup>20</sup> realizaron un metaanálisis que estudió 18 artículos sobre la hipogammaglobulinemia global y grave durante el primer año tras el trasplante y su impacto sobre la tasa de enfermedades oportunistas, y concluyeron que la aparición de hipogammaglobulinemia es frecuente durante el primer año postrasplante y que una hipogammaglobulinemia grave tiene un impacto negativo sobre la morbimortalidad asociada a infecciones oportunistas. *Evidencia alta*.

Tras estos resultados, y una vez validados con el estudio multicéntrico en marcha, el impacto de este hallazgo sobre la eficacia terapéutica futura deberá ser investigado.

## Biomarcadores

El tratamiento inmunosupresor, en la mayoría de los pacientes trasplantados, no está seleccionado según las características individuales de alorreactividad, y la monitorización de los fármacos está en función de los efectos adversos que puedan presentar y analizando los niveles valle en sangre periférica. Esto puede conllevar que los pacientes presenten infrainmunosupresión, con el resultado de rechazo o, por el contrario, sobreinmunosupresión, con el resultado de infecciones o tumores<sup>21</sup>.

En los últimos años se han diseñado biomarcadores con el objeto de diagnosticar de manera incruenta la presencia de rechazo, individualizar el tratamiento inmunosupresor y anticipar un pronóstico de un evento futuro. El valor de un biomarcador es altamente dependiente de su uso clínico.

Anglicheau et al<sup>22</sup> puntualizaron sobre los requisitos que deben cumplir estos test, como por ejemplo poseer unos elevados valores predictivos positivo y negativo en el caso de un test diagnóstico, como puede ser el de rechazo agudo. En ese mismo artículo se evaluaron los pasos que debe seguir el desarrollo de un biomarcador, que van desde la realización de estudios exploratorios, ensayos clínicos con su consiguiente validación, estudios retrospectivos longitudinales, estudios prospectivos y, finalmente, estudios controlados aleatorizados.

En la actualidad, del documento de consenso de Barcelona<sup>20</sup>, de la revisión crítica de biomarcadores<sup>22</sup> y de otros estudios<sup>2,23-27</sup>, hemos podido concluir que:

- La monitorización intracelular o del IFN- $\gamma$  y de la IL-2, antes y después del trasplante, puede identificar a pacientes con alto riesgo de rechazo y ayudar a la minimización de la inmunosupresión. *Evidencia moderada*.
- CXCL9 y CXCL10 en orina asesoran sobre la inflamación del injerto renal, están validados y falta su implementación en la práctica clínica. *Evidencia alta*.
- La expresión genética de NFAT para la respuesta a anticalcineurínicos asesora sobre el riesgo de rechazo e infecciones. *Evidencia moderada*.
- El ADN derivado de las células del injerto (GcfDNA), conocido también como biopsia líquida, es un marcador de detección temprana del daño en el injerto, tanto el debido a rechazo subclínico como a infecciones o isquemia. *Evidencia alta*.
- El ajuste de la dosis de tacrolimus de liberación inmediata asesorado por el estudio del genotipo CYP3A5\*1 mejora la dosis inicial en el trasplante renal. Estos datos no sirven para la ciclosporina A. *Evidencia alta*.

El problema de los biomarcadores está en la capacidad de poder desarrollar el test, ya que muchos laboratorios de histocompatibilidad no disponen de un banco con células del donante, en la realización de una validación interna y externa, en poder proceder a la estandarización de los resultados y establecer puntos de corte apropiados, en

aportar calidad al programa y en la necesidad de revisar los resultados cada 3-5 años. En la actualidad están en marcha proyectos internacionales para adaptar y homogeneizar el estudio de los biomarcadores no invasivos que proporcionarán resultados en los próximos años.

## CONSECUENCIAS INFECCIOSAS DE LA SOBREINMUNOSUPRESIÓN

Una de las consecuencias derivadas de la sobreinmunosupresión es la aparición de infecciones oportunistas, definidas como la aparición de infecciones por bacterias intracelulares (*Listeria*, *Legionella*, micobacterias y *Nocardia*) e infecciones asociadas a herpes virus (CMV, herpes-varicela zóster, enfermedad linfoproliferativa asociada al virus de Epstein-Barr [VEB]), poliomavirus, hongos (cándida, *Aspergillus*, criptococo), *Pneumocistis* y parásitos<sup>3</sup>.

A continuación se revisan algunos aspectos que han surgido en los últimos años, especialmente en CMV, y que pueden tener consecuencias en el planteamiento de la inmunosupresión en estos pacientes.

### Citomegalovirus

El CMV persiste como el patógeno más importante en trasplante renal, a pesar del uso de terapias específicas y efectivas. El reservorio del CMV latente está en los monocitos, lo que afecta a la respuesta inmune innata y favorece sobreinfecciones (*Pneumocystis*, *Aspergillus*), que producen replicación viral en órganos (nefritis, hepatitis, carditis, neumonitis, pancreatitis) y en vasos sanguíneos (fibroblastos, epitelios, endotelios), con las consecuencias clínicas derivadas de esta afectación<sup>4</sup>.

En los últimos años se han visto cambios en la incidencia de CMV, la profilaxis, el tratamiento y la monitorización inmune.

### Incidencia de citomegalovirus

La incidencia de CMV es especialmente elevada, el 91,9% en los 3 primeros meses en pacientes de alto riesgo, espe-

cialmente receptores seronegativos que reciben un donante seropositivo sin profilaxis. La incidencia es también elevada en pacientes seropositivos (40-60%) sin profilaxis. La incidencia de infección tardía (una vez finalizada la profilaxis) es de un 25-40%. Asimismo, la incidencia se incrementa con la presencia de rechazo, coinfecciones por el virus herpes o uso de agentes policlonales<sup>4,28,29</sup>.

En los últimos años se han producido cambios en la incidencia de CMV. En poblaciones de trasplantes que utilizan protocolos de desensibilización y, por tanto, considerados de alto riesgo<sup>4</sup>, Toyoda et al<sup>30</sup> estudian 372 pacientes sometidos a terapia de desensibilización (rituximab, inmunoglobulinas, plasmaféresis, alemtuzumab) y no encuentran mayor tasa de infecciones virales (CMV, VEB, BK) que en el grupo control, formado por 538 pacientes, en un estudio prospectivo casos-control. *Evidencia moderada*. Por el contrario, Puttarajappa et al<sup>31</sup>, tras un estudio observacional y retrospectivo en pacientes de alto riesgo (D+R- y que recibieron timoglobulina como inducción) y profilaxis con valganciclovir durante 6 meses, encontraron una incidencia del 40%, si bien hasta un 47% de los pacientes presentaba la infección cuando estaba recibiendo profilaxis. Estos autores recomiendan ajustar la dosis de valganciclovir a la función renal y asegurar el cumplimiento terapéutico. *Evidencia baja*.

Los pacientes que reciben imTOR de novo asociado a anticalcineurínicos sufren una incidencia menor de infecciones virales, especialmente CMV. En el estudio de Tedesco et al<sup>32</sup>, que comparó ciclosporina y everolimus con ciclosporina y micofenolato mofetil, la incidencia era del 0-0,7% frente al 5,9%. *Evidencia alta*. Más recientemente, Tedesco et al<sup>33</sup> compararon 3 grupos de pacientes: el primero con inducción con ATG e inmunosuprimido con tacrolimus y everolimus; el segundo con inducción con basiliximab e inmunosuprimido con tacrolimus y everolimus, y el tercero con inducción con basiliximab e inmunosuprimido con tacrolimus y micofenolato sódico. Encontraron una disminución de incidencia en los grupos primero y segundo frente al grupo con micofenolato sódico (4,7, 10,8 y 37,6%, respectivamente). *Evidencia moderada*. Otros autores verifican esta disminución en la incidencia de CMV en pacientes tratados de novo con everolimus, con ciclosporina o tacrolimus frente a derivados del ácido micofenólico<sup>34-38</sup>,

entre ellos un estudio en trasplante renal ABO incompatible, un metaanálisis y un estudio en trasplante de pulmón. *Evidencia moderada*. Recientemente se han presentado en ESOT 2017 los resultados del estudio TRANSFORM<sup>39</sup> y del estudio ATHENA<sup>40</sup>, que demuestran una considerable disminución de incidencia de CMV en el grupo tratado con everolimus frente al tratado con micofenolato mofetil (el 3,6 frente al 13,3% en el primero y el 6 frente al 21% en el segundo). *Evidencia alta*. Estos resultados también se confirman con sirolimus y tacrolimus de liberación retrasada<sup>41</sup> frente a micofenolato mofetil —estudio RECORD— (el 1,3 frente al 9,33%). *Evidencia alta*.

### Profilaxis de citomegalovirus

La profilaxis, en general, es preferible a la terapia anticipada, por reflejar mejores resultados tanto a nivel de supervivencia del injerto como en cuanto al pronóstico clínico, y se puede recomendar la estrategia anticipada a receptor + en riñón, hígado o corazón. Al no haber estudios en pulmón o intestino, no existe recomendación.

Se recomienda la profilaxis en pacientes de alto riesgo por otros motivos, como el empleo de rituximab, plasmaféresis y eculizumab, agentes deplecionantes de linfocitos comúnmente usados en terapias de desensibilización.

El valganciclovir es el agente antiviral preferido. Una alternativa en pacientes con un trasplante renal que presenta leucopenia es el aciclovir.

La dosis de valganciclovir debe ajustarse a la función renal y asegurarse un adecuado cumplimiento.

La profilaxis retardada (más de 10 días postrasplante) en D+R– puede prevenir la aparición de enfermedad tardía por CMV tras la retirada de la profilaxis.

Estas recomendaciones, y algunas otras, se reflejan en el documento de consenso sobre el tratamiento de CMV elaborado por Torre-Cisneros et al<sup>42</sup>. *Evidencia alta*.

Fehr<sup>43</sup> et al realizaron un estudio aleatorizado en trasplantes renales<sup>43</sup> y concluyeron que los diferentes tratamientos

(profilaxis frente a anticipada) se deben adaptar al estado serológico, a la inmunosupresión y al centro trasplantador. *Evidencia moderada*.

Respecto al ajuste de dosis, Puttarajappa et al<sup>31</sup> encuentran una incidencia elevada de infección en los pacientes coincidiendo con la utilización de valganciclovir en profilaxis. Estos autores recomiendan ajustar las dosis de valganciclovir a la función renal y asegurar el cumplimiento terapéutico. *Evidencia baja*.

San Juan et al<sup>44</sup> realizaron un estudio piloto con 44 receptores de trasplante de órgano sólido (corazón, hígado y riñón) D+R–, que comparó la incidencia y gravedad de la enfermedad por CMV en pacientes que recibieron profilaxis antes o después del 10 días postrasplante, y encontraron una menor incidencia de enfermedad tardía por CMV en los que recibieron profilaxis retardada y de menos gravedad. *Evidencia baja*.

### Tratamiento de los citomegalovirus

La revisión sobre el abordaje del CMV en el documento de consenso publicado el pasado año<sup>42</sup> y las revisiones de expertos mundiales como Fishman<sup>4</sup>, Kotton<sup>28</sup> o Razonable y Humar<sup>29</sup> ofrecen algunas novedades en el tratamiento del CMV.

Si bien hay conceptos bien definidos y con un nivel de evidencia elevado, existen otros que son motivo de debate, tanto en la bibliografía como en los foros internacionales y nacionales. Los nuevos agentes antivirales ofrecen resultados prometedores como alternativa al valganciclovir, especialmente en casos de resistencia, pero o bien tienen efectos adversos que complican su uso o todavía no están disponibles en nuestro país. Probablemente, a partir de los resultados obtenidos de los estudios TRANSFORM y ATHENA, se puedan diseñar otros estudios que aconsejen un cambio o modificación en la inmunosupresión de cara a evitar resistencias o efectos adversos indeseados.

El valganciclovir es el fármaco de elección, siempre ajustado a la función renal. *Evidencia alta*.

La duración del tratamiento debe ser al menos de 2 semanas y con 2 determinaciones consecutivas de ausencia de replicación viral. *Evidencia alta*.

Ante una falta de respuesta al tratamiento deben investigarse las mutaciones responsables de la resistencia al tratamiento (UL95, UL54). *Evidencia alta*.

En casos de resistencia a ganciclovir, las opciones van desde el aumento de dosis a 10 mg/k/12 h (*evidencia alta*), al uso de foscarnet (*evidencia alta*), cambio de inmunosupresor a imTOR (*evidencia baja*), o el empleo de nuevos antivirales: marimavir, leflunomida, artesunato, letermovir y brincidofovir (*evidencia baja*).

Marinavir, letermovir y brincidofovir no están disponibles en España.

En casos de infección grave, que comprometa la vida del paciente, se pueden usar inmunoglobulinas y, en algunos centros, inmunoterapia adoptiva. *Evidencia baja*.

### Monitorización de la respuesta inmune en los citomegalovirus

El control de la infección por CMV por parte del sistema inmune (innata y adoptiva) es una pieza imprescindible para la resolución de la infección y la protección para nuevas infecciones. Diversas células del sistema inmune están implicadas, entre ellas CD8 y CD4, aunque otras células juegan un papel importante (Tregs, NK,  $\gamma\delta$ ). El papel de la respuesta humoral está menos definido en la cuantificación de proteínas del CMV (glucoproteína, H o complejo pentamérico).

La capacidad de respuesta inmune frente a la infección viral se mide por la producción de IFN- $\gamma$  por parte de las células CD8 y CD4 cuando se estimulan utilizando partículas virales.

Actualmente existen 4 métodos, con sus ventajas e inconvenientes<sup>42</sup>, que se emplean en el estudio de la respuesta inmune frente al CMV: tinción de citocinas intracelulares, ELISpot, QuantiFERON y tinción de tetrámeros del

MHC. Kumar et al<sup>45</sup> estudiaron, mediante QuantiFERON, 108 trasplantes con alto riesgo de enfermedad por CMV y encontraron que la detección de la respuesta INF- $\gamma$  al final de la profilaxis se correlacionó con la protección frente al desarrollo de la enfermedad por CMV. *Evidencia baja*.

Kaminski et al<sup>46</sup> estudiaron la expansión de células TV  $\delta 2^- \gamma\delta$  y concluyeron que se produce una más rápida expansión en este tipo de células en los pacientes con enfermedad tardía que en los que la tienen temprana por CMV. *Evidencia baja*.

Higdon et al<sup>47</sup> realizaron un estudio en 18 pacientes que analizó la respuesta a las células T, y encontraron que los receptores de trasplante serológicamente positivos para CMV, sin viremia o con viremia asintomática, tenían células respondedoras a CMV pretrasplante y que se incrementaron durante el primer año. *Evidencia baja*.

Lee et al<sup>48</sup> investigaron el QuantiFERON CMV en receptores de trasplante de medula ósea y encontraron que la monitorización de la respuesta inmune a células T CMV específica predice la recurrencia de infección por CMV en el trasplante pediátrico. *Evidencia baja*.

Tarasewicz et al<sup>49</sup> estudiaron el QuantiFERON en el trasplante renal y concluyeron que pacientes con niveles bajos de IFN podrían beneficiarse de una reducción de la inmunosupresión o mantener la profilaxis antiviral, ya que se incrementa el riesgo de infección. Permite estratificar el riesgo pretrasplante, al final de la profilaxis y durante el tratamiento. *Evidencia baja*.

Abate et al<sup>50</sup> compararon ELISpot y QuantiFERON para ver la capacidad de ambos métodos para detectar la presencia de infección, y no encontraron diferencias en ambos test en sensibilidad, especificidad y correlación inversa con el desarrollo de viremia. *Evidencia baja*.

San-Juan et al<sup>51</sup> estudiaron la presencia de células de inmunidad específica al CMV con la presencia de enfermedad por CMV en 95 pacientes, y encontraron que la respuesta de la inmunidad específica fue mayor en el trasplante hepático que en el renal y el cardíaco. La respuesta fue protectora frente a la enfermedad por CMV. *Evidencia baja*.

Sund et al<sup>52</sup> realizaron un estudio prospectivo de la inmunidad específica a CMV en trasplantes seropositivos y encontraron que la monitorización de la reducción del IFN dependiente de CD4 frente al valor basal es predictivo de riesgo de enfermedad. *Evidencia baja*.

Banas et al<sup>53</sup> realizaron un estudio T Track para identificar a pacientes en riesgo de enfermedad por CMV. Encontraron el T Track altamente sensible para identificar pacientes que desarrollan enfermedad por CMV. *Evidencia baja*.

### Vacunas

La creación de una vacuna anti-CMV viene siendo motivo de interés en los últimos años. Uno de los problemas que considerar en su uso es el tipo de respuesta inmune que queremos conseguir: producción de citocinas por parte de las células de respuesta celular o estimular la producción de anticuerpos dirigidos frente a partículas virales que actúen impidiendo la manifestación de la infección por CMV. Hasta el momento se han diseñado vacunas frente a glucoproteína B, glucoproteína B+ pp65-IE1 fusión y glucoproteína B+ pp65<sup>54</sup>.

Los resultados de ensayos clínicos en fase 2 figuran en el documento de consenso<sup>42</sup> y, según estos, en seropositivos no demuestran beneficios y los seronegativos tienen enfermedad menos grave pero la infección es similar, por lo que no permiten hacer ninguna consideración sobre su uso clínico. No obstante, está en marcha un nuevo estudio en fase 2 sobre una nueva vacuna, de la cual todavía no tenemos resultados.

### Virus de Epstein-Barr/enfermedad linfoproliferativa postrasplante

El VEB es un gammaherpesvirus con una seroprevalencia que oscila entre el 5%, en la población pediátrica y localizada, hasta el 90%, en la población adulta mundial. La infección por VEB se caracteriza clínicamente por fiebre, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia y hepatitis. Tras el trasplante, los pacientes seronegativos que sufren una infección por VEB tienen un alto riesgo de padecer enfermedad linfoproliferativa postrasplante (ELP)<sup>4</sup>.

La incidencia varía en función de la edad (pediátrica y adulta) y el tipo de trasplante; así, en niños la incidencia en trasplante renal oscila entre un 2-3% en riñón hasta un 15-20% en pulmón o intestino y en adultos entre un 1,0-2,3% en riñón y un 20% en intestino<sup>55</sup>. En nuestro país, Franco et al<sup>56</sup> reportan una incidencia en trasplante renal del 2,3% a los 21 años<sup>56</sup>.

Los factores de riesgo implicados son infección por VEB primaria, CMV D+R-, depleción de células T, edad joven en niños y mayor edad en adultos e intensidad de la inmunosupresión. El belatacept incrementa el riesgo de ELP, especialmente con afectación del sistema nervioso central (SNC) en pacientes seronegativos<sup>4,55</sup>. Existen datos contradictorios respecto a imTOR; por un lado, parece que hay una asociación de estos fármacos con la aparición de ELP y, por otro, dado su mecanismo de acción, serían beneficiosos en el tratamiento de la inmunosupresión en ELP<sup>55</sup>.

El tratamiento debe ser individualizado: combinación de disminución de la inmunosupresión (no está demostrado que el cambio a un imTOR cambie el pronóstico de la enfermedad, pero se ha descrito como estrategia para reducir la incidencia de rechazo si se suspenden anticalcineurínicos y/o micofenolato), tratamiento con anti-CD20 (rituximab), CHOP (ciclofosfamida, hidroxidaunomicina, Oncovín® [vincristina] y prednisona, quimioterapia) y/o terapia adoptiva. En casos de afectación del SNC se debe aplicar irradiación. Resulta fundamental la estadificación histopatológica para definir la estrategia terapéutica que seguir<sup>4,55</sup>.

La monitorización de la carga viral se ha propuesto como parámetro de riesgo, aunque no existen datos con suficiente evidencia que lo corrobore. En trasplante cardíaco<sup>57</sup> se ha relacionado la carga viral crónica con la aparición de ELP tras un estudio observacional retrospectivo. *Evidencia baja*. En cambio, en trasplante hepático no se encuentra dicha relación en un estudio observacional retrospectivo<sup>58</sup>. *Evidencia baja*. Todavía no se ha configurado una estrategia preventiva, aunque hace 2 años se publicó un estudio multicéntrico europeo basado en la realización de un cuestionario a 71 equipos de trasplante en 15 países<sup>59</sup>. En este estudio, se observó que la monitorización de la carga viral, a pesar de la falta de evidencia, sigue realizándose como medida de diagnóstico precoz en Europa y de control de reducción de la inmunosupresión. Otros parámetros observados son: que el 50,9% re-

ducía la inmunosupresión, el 30,9 cambiaba a un imTOR, y el 60,9% realizaba una PET (tomografía por emisión de positrones). *Evidencia baja*. Una reciente revisión en Corea<sup>60</sup> de 18 casos de ELP en su población en 20 años recomienda una monitorización de la infección por VEB para un mejor tratamiento de la ELP. *Evidencia baja*.

Se recomienda conocer el estatus del VEB entre donante y receptor<sup>4,55</sup>.

### ***Pneumocystis jirovecii***

Fishman<sup>4</sup> realiza una revisión sobre la incidencia, etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis* (*evidencia baja*, dado que es una opinión de experto) y Martin y Fishman<sup>61</sup> describen las recomendaciones adoptadas por la AST Infectious Diseases Community of Practice y, aunque el nivel de evidencia del artículo como tal es *baja*, existen recomendaciones con un nivel de evidencia mayor, *moderada-alta*.

*Pneumocystis jirovecii* es un organismo unicelular que en individuos con alteraciones en la inmunidad puede causar neumonía, cuyo pronóstico va desde una enfermedad menor a neumonía complicada y muerte. Su incidencia se ha modificado en los últimos años y se cree que es por la disminución de las dosis de esteroides y la profilaxis antibiótica, y varía según el órgano trasplantado desde un 5 a un 15%; esta incidencia es mayor en trasplante pulmonar o en cardiopulmonar. Se desconoce dónde se encuentra el reservorio de *Pneumocystis*; en infecciones tempranas se cree que puede ser una reactivación de una colonización previa o una infección latente, aunque se han comunicado brotes de infección por transmisión persona a persona<sup>4,61,62</sup>.

Suele ocurrir entre el 1.º y el 6.º meses postrasplante, coincidiendo con un estado de mayor inmunosupresión y con un uso inadecuado de la profilaxis, aunque también puede ocurrir a lo largo de la vida del trasplante, especialmente relacionada con un exceso de inmunosupresión (tratamiento de rechazo agudo, coinfección por CMV).

Los factores predisponentes son infecciones respiratorias virales previas que impiden el aclaramiento ciliar y afectan

a la función de los macrófagos, profilaxis inadecuada y no utilización de cotrimoxazol. Otros factores van ligados al tipo y dosis de inmunosupresión: uso de agentes policlonales, dosis elevadas de esteroides (un estudio estima una dosis por encima de 30 mg de prednisona al día) y uso de anticalcineurínicos. Se pensó, por estudios iniciales, que el micofenolato mofetilo podría ser protector frente a *Pneumocystis*, pero estudios posteriores no pudieron demostrarlo. Por último, algunos factores clínicos se han asociado a neumonía por *Pneumocystis*: infección por CMV, tratamiento antirrechazo, neutropenia, bajo recuento de linfocitos T y, fundamentalmente, baja exposición a la profilaxis<sup>61</sup>.

La clínica es inespecífica, con tos, disnea, fiebre, dolor torácico y alteraciones en la auscultación pulmonar, hipoxemia y elevación de LDH o de niveles de 1-3-β-D-glucano. El estudio radiológico es inespecífico. El diagnóstico se establece con el estudio de esputo o secreciones bronquiales mediante tinciones para identificar quistes o trofozoitos (Gomori, Giemsa), aunque hay técnicas de biología molecular que son útiles en el diagnóstico<sup>4,61</sup>.

El tratamiento de elección es trimetoprim-sulfametoxazol a dosis de 15-20 mg/kg día (trimetoprim). Se recomienda una buena hidratación, uso de ácido fólico y monitorizar los efectos adversos, ya que la dosis puede resultar excesiva. Otras alternativas son la atovaquona, la clindamicina con primaquina o pirimetamina, o la pentamidina intravenosa. Parece recomendado el uso concomitante de un ciclo corto de esteroides y tratamiento frente a CMV<sup>4,61</sup>.

### **Infecciones fúngicas**

#### ***Aspergillus***

La aspergilosis invasiva suele ocurrir en pacientes debilitados e inmunosuprimidos. Su incidencia oscila entre un 1 y un 15% y varía según el órgano trasplantado: riñón, 0,7-4%; hígado, 1-9,2%; corazón, 1-14%. En pulmón, el grado de colonización es de un 20% y el de infección, de un 6%<sup>4</sup>.

La mortalidad asociada a *Aspergillus* en pacientes debilitados o inmunocomprometidos oscilaba históricamente entre un 65 y un 93%, y era la responsable de la causa

de muerte en el primer año postrasplante del 9,3-16,9%<sup>63</sup>. Actualmente, la mortalidad oscila entre un 20 y > 50%. López-Medrano et al<sup>64</sup>, en un estudio multinacional, encontraron un grado de supervivencia a las 12 semanas del 60,7%. *Evidencia baja*.

Los factores que contribuyen a su incidencia son los comunes a infecciones fúngicas y van unidos a la necesidad de reintervenciones, fracaso renal agudo que precisa hemodiálisis e infección por CMV y por virus de la hepatitis C<sup>4,62</sup>. Recientemente, López-Medrano et al<sup>65</sup> han comunicado la presencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el retraso en la función inicial del injerto renal, el posterior fracaso renal agudo y la presencia de bacteriemia en los 3 meses previos como factores de riesgo de aspergilosis invasiva en un estudio retrospectivo y multicéntrico desde 2000 a 2013, en 19 instituciones europeas. *Evidencia baja*.

El diagnóstico clínico se basa en la presencia de fiebre, tos, hemoptisis y probable afectación pleural y del SNC. *Aspergillus fumigatus* es la especie de *Aspergillus* aislada con mayor frecuencia y para su diagnóstico es fundamental el aislamiento del germen. El galactomanano en sangre es mucho menos sensible que el galactomanano en fluidos<sup>4</sup>. En el estudio multicéntrico de López-Medrano et al<sup>64</sup>, la positividad del galactomanano en suero fue del 61,3% y en el lavado broncoalveolar, del 57,1%.

El tratamiento se basa en el uso de voriconazol y/o anfotericina B. El uso de voriconazol en el estudio multicéntrico de López-Medrano et al<sup>64</sup> se consideró como factor protector para mortalidad y la asociación de antifúngicos no tuvo relevancia en el pronóstico. Isavuconazol se ha posicionado como una alternativa al voriconazol<sup>66</sup>.

## Candidiasis

Silveira et al<sup>67</sup>, en un estudio de revisión, definen la candidiasis como la infección fúngica invasiva más frecuente en trasplante, siendo algo más de la mitad de todas las infecciones fúngicas en esta población. La incidencia acumulada al año es del 1,9%, más elevada en el intestino, y siguiendo por orden descendente: páncreas, hígado, riñón corazón y pulmón. *Evidencia baja*.

*Candida albicans* es la especie de cándida más frecuente y *Candida glabrata* en la más frecuente del resto de las cándidas.

Fishman<sup>4</sup> y Silveira et al<sup>67</sup> comunican que suele ocurrir en los 3 primeros meses de trasplante como una infección nosocomial y está asociada con catéteres vasculares, drenajes, uso de antibióticos, alimentación enteral o parenteral, estancia en la unidad de cuidados intensivos, necesidad de diálisis, diabetes o ser portador de sonda vesical. En este último apartado, la presencia de candiduria se debe evaluar en ausencia de sonda vesical. En general, estos factores de riesgo son los mismos que en la población general. En trasplante debemos añadir el tipo de trasplante y el tipo de anastomosis quirúrgica, como por ejemplo el drenaje exocrino a vejiga en el trasplante renopancreático. *Evidencia baja*.

Silveira et al<sup>67</sup> hacen una revisión sobre la sensibilidad y especificidad de las diferentes medidas diagnósticas. El diagnóstico se basa en el aislamiento de la cándida en cultivos estériles, si bien la sensibilidad de los nuevos cultivos es del 70%. Existen otras técnicas que ayudan al diagnóstico, como son la determinación del 1-3-β-D-glucano y PCR. En un estudio de 55 pacientes, de los que el 20% eran receptores de trasplante, la sensibilidad y la especificidad del 1-3-β-D-glucano y la PCR eran del 56 y el 73% para el primero y del 80 y el 70% para la PCR. La sensibilidad y especificidad de cultivos y 1-3-β-D-glucano y PCR aumenta al 79 y al 93%, respectivamente. *Evidencia baja*.

Es fundamental identificar la especie de cándida para elegir el tratamiento más adecuado, ya que determinadas cepas se hacen resistentes a determinados azoles e incluso a equinocandinas. *Evidencia baja*.

Fishman<sup>4</sup> y Silveira et al<sup>67</sup> proponen el tratamiento de la candidiasis invasiva como no diferente en los pacientes trasplantados de la población general, solo que se deben tener en cuenta las interacciones de los azoles con los anticalcineurínicos, por lo que habrá que ajustar la dosis de estos últimos en función de los niveles plasmáticos. En general, la elección del agente terapéutico va a depender de la microbiología local y de sus respuestas a los distintos agentes. *Evidencia baja*.

## Mucormicosis

A pesar de que la incidencia de infecciones fúngicas en general ha disminuido, otras infecciones fúngicas como la mucormicosis y las causadas por *Scedosporium*, *Fusarium* o *Penicillium* están siendo más frecuentes. La mucormicosis es la infección fúngica que ha ido emergiendo en los últimos años en relación con pacientes inmunocomprometidos, especialmente en diabéticos. Supone un 2-14% de las infecciones fúngicas en trasplante, y es la responsable de un 2-6% de las infecciones fúngicas invasivas<sup>4,68</sup>. *Evidencia alta*.

Recientemente, Song et al<sup>68</sup> realizaron una revisión de 174 casos que revisaba la presentación clínica, el diagnóstico y el pronóstico. La forma clínica más frecuente fue la rinocerebral (33,3%), seguida de la pulmonar (25,9%).

El diagnóstico se realizó mediante el estudio histológico de la muestra y el cultivo.

La mortalidad de la mucormicosis diseminada es del 76% y la mortalidad de la mucormicosis del injerto renal es del 55,6%. *Evidencia alta*.

El tratamiento consiste en desbridamiento y antifúngicos (anfotericina liposomal y posaconazol). El pronóstico es mejor cuando se combina desbridamiento y antibióticos que antibióticos o cirugía solos (el 70,2 frente al 32,4 frente al 36,4%). *Evidencia alta*.

Isavuconazol se ha considerado como tratamiento alternativo en el reciente informe sobre posicionamiento terapéutico<sup>65</sup>.

## Criptococo

Es la tercera forma más frecuente de infección fúngica en el trasplante de órgano sólido. Se estima que un 8% de todas las infecciones fúngicas en el trasplante de órgano sólido están causadas por criptococo y que su incidencia oscila entre un 0,2 y un 5%, y es más frecuente en trasplantes hepáticos<sup>4,6</sup>. *Evidencia baja*.

Es una infección tardía, entre 19 y 21 meses postrasplante, y la puerta de entrada suelen ser esporas inhaladas que

provocan colonización, pero también se ha descrito la piel como puerta de entrada<sup>69,70</sup>. *Evidencia baja*.

Los factores de riesgo asociados a criptococo son los comunes a todas las infecciones fúngicas. En esta infección tiene especial relevancia el uso y las dosis de agentes deplecionantes de linfocitos (alemtuzumab, timoglobulina), así como el contacto con excrementos de pájaros y murciélagos.

La manifestación clínica suele ser una meningoencefalitis, pero otros órganos como el pulmón, el hígado o la próstata pueden estar afectados.

El diagnóstico se establece detectando el antígeno criptocócico en suero y en líquido espinal. El antígeno criptocócico tiene más sensibilidad que la tinción India, si bien la utilización de diversas tinciones ayuda a la identificación de la especie de criptococo<sup>4,69,70</sup>. *Evidencia alta*.

No existen estudios aleatorizados que sugieran un tratamiento u otro. Las guías americanas sobre enfermedades infecciosas recomiendan el uso de anfotericina B más flucitosina seguido de fluconazol durante un largo período (hasta 12 meses). *Evidencia moderada*.

Hay que reseñar que el tratamiento y la disminución de la inmunosupresión pueden dar lugar al síndrome de reconstitución inflamatoria inmune, que se caracteriza por un empeoramiento de la sintomatología neurológica, que puede llevar a una obstrucción ventricular y a la hidrocefalia<sup>4,69</sup>.

## Parasitosis

En los últimos años ha aparecido un aumento en las publicaciones de enfermedades parasitarias en el trasplante de órganos; a pesar de ello, se considera que las enfermedades parasitarias son el capítulo de las enfermedades infecciosas en trasplante menos estudiadas y, salvo alguna actualización sobre *Trypanosoma cruzi* o *Strongyloides*, nada se ha estudiado y se han desarrollado pocos tratamientos; la mayor parte no están aprobados por la FDA.

Las infecciones parasitarias pueden afectar a receptores de un trasplante como recrudescencia de una infección laten-

te, como consecuencia de una infección de novo o como transmisión por el órgano trasplantado.

La incidencia de enfermedad parasitaria en trasplantes de órgano sólido ha experimentado un crecimiento debido a programas de trasplante en áreas geográficas endémicas, pacientes que se trasplantan en zonas endémicas y regresan con infección transmitida en el órgano, inmigrantes a países occidentales desconocedores de su infección y turismo de trasplante<sup>71</sup>. *Evidencia baja*.

Un amplio y detallado resumen de estas infecciones puede encontrarse en Schwartz et al, en una revisión publicada en 2013<sup>71</sup>.

## CONCLUSIONES

Existe poca consistencia en la definición de sobreinmunosupresión y, por ello, se ha considerado una definición de índole práctica. La monitorización de la respuesta inmune trata de encontrar marcadores específicos de rechazo o, por el contrario, de sobreinmunosupresión, pero los trabajos publicados relacionados carecen de una evidencia científica lo suficientemente alta como para recomendar su uso en la práctica clínica, si bien algunos de ellos, como la hipogammaglobulinemia y la hipocomplementemia, parecen tener un impacto importante en la aparición de enfermedades infecciosas. La cuantificación de IFN- $\gamma$  procedente de células T estimuladas se está considerando un marcador de respuesta inmune celular. La aparición de biomarcadores ha suscitado un importante interés en la comunidad científica y, de hecho, existe un primer documento de consenso que recoge una serie de biomarcadores, tanto diagnósticos y terapéuticos como de monitorización del trasplante, aunque faltan estudios que confirmen los datos o que sean reproducibles en la mayoría de los centros, para que formen parte de la práctica clínica. Algunos de ellos (CXCL9, CXCL10) ya se han validado para su implementación. Finalmente, existen estudios clínicos que demuestran una disminución en la incidencia de infección por CMV con el uso de imTOR de novo y que la utilización de estos fármacos supone la posibilidad de realizar cambios en las distintas estrategias de profilaxis y de tratamiento. La respuesta de la inmunidad celular a la infección por CMV a través de

QuantiFERON, ElisPOT y otros se está considerando como una estrategia tanto en la prevención como en la respuesta al tratamiento del CMV. Respecto a otras infecciones oportunistas, no se han realizado estudios con suficiente evidencia científica, a pesar de un aumento en su incidencia, especialmente en enfermedades parasitarias. Recientemente, ha habido un posicionamiento a nivel estatal en el uso de nuevos antifúngicos para el tratamiento de la aspergilosis invasiva y la mucormicosis.

## Conflicto de intereses

El autor Constantino Fernández ha recibido honorarios por asesoría científica y por conferencias de Novartis, Alexion y Chiesi.

El autor Álex Gutiérrez ha recibido honorarios por asesoría científica y por ponencias de Chiesi y Novartis.

Los autores Marisa Agüera, Sheila Cabello, Sonia Cillero, Ana Fernández, Antonio Franco, Teresa García, Román Hernández, Inmaculada Lorenzo, Thais López, Alicia Mendiluce, Miguel Ángel Muñoz, Pilar Pascual, Ana Ramos e Isabel Sáez declaran que no tienen conflicto de intereses potencial relacionado con los contenidos de este artículo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1a. Wolf RA, Ashbi VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*. 1999;341:1725-30.
- 1b. Real Academia Nacional de Medicina. Diccionario de términos médicos. Madrid: Panamericana; 2011.
2. Budde K, Katz M, Dürr M, Glander P. Biomarkers of Over-Immunosuppression. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;90:316-22.
3. Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Allende LM, Andrés A, García-Reyne A, Lumbreras C, et al. Kinetics of peripheral blood lymphocyte subpopulations predicts the occurrence of opportunistic infection after kidney transplantation. *Transplant Int*. 2014;27:674-85.
4. Fishman JA. Infection in organ transplantation. *Am J Transplant*. 2017;17:856-79.

5. Pascual J, Berger S, Witzke O, Chadban S, Oppenheimer F, Oberbauer R, et al. The TRANSFORM Study: 12-month efficacy and safety of everolimus with reduced calcineurinic inhibitor in De Novo kidney transplant recipients. *ESOT 2017. Transplant Int.* 2017;30 Suppl 2:159.
6. Perez-Jacoiste Asin MA, Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Aquilino C, González E, Ruiz-Merlo T, et al. Monitoring of intracellular adenosine triphosphate in CD4<sup>+</sup>T cells to predict the occurrence of cytomegalovirus disease in kidney transplant recipients. *Transplant Int.* 2016;29:1094-105.
7. Huskey J, Gralla J, Wiseman A. Single time point Immune function assay (ImmuKnow™) testing does not aid in the prediction of future opportunistic infections or acute rejection. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:423-9.
8. Berglund D, Bengtsson M, Biglarnia A, Berglund E, Yamamoto S, Von Zur-Mühlen B, et al. Screening of mortality in transplant patients using an assay for immune function. *Transpl Immunol.* 2011;24:246-50.
9. He J, Li Y, Zhang H, Wei X, Zheng H, Xu C, et al. Immune function assay (ImmuKnow) as a predictor of allograft rejection and infection in kidney transplantation. *Clin Transplant.* 2013;27:E351-8.
10. Ling X, Xiong J, Liang W, Schroder PM, Wu L, Ju W, et al. Can immune cell function assay identify patients at risk of infection or rejection? A meta-analysis. *Transplantation.* 2012;93:737-43.
11. Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Allende LM, Andrés A, García-Reyne A, Lumbreras C, et al. Kinetics of peripheral blood lymphocyte subpopulations predicts the occurrence of opportunistic infection after kidney transplantation. *Transplant Int.* 2014;27:674-85.
12. Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, San Juan R, Allende LM, Paz-Artal E, Aguado JM. Low Natural Cell Counts and Risk of Invasive Fungal Disease After Solid Organ Transplantation. *J Infect Dis.* 2016;213:873-4.
13. Schachtner T, Stein M, Reinke P. ABO desensitization affects cellular immunity and infection control after renal transplantation. *Transplant Int.* 2015;28:1179-94.
14. San Segundo D, Fernández-Fresnedo G, Gago M, Beares I, Ruiz-Criado J, González M, et al. Number of Peripheral Blood Regulatory T Cells and Lymphocyte Activation at 3 Months After Conversion to mTOR Inhibitor Therapy. *Transplant Proc.* 2010;42:2871-3.
15. Hope CM, Troelnikov A, Hanf W, Jesudason S, Coates PT, Heeger PS, et al. Peripheral natural killer cell and allo-stimulated T-cell function in kidney transplant recipients associate with cancer risk and immunosuppression related complications. *Kidney Int.* 2015;88:1374-82.
16. Hricik DE, Augustine J, Nickerson P, Formica RN, Poggio ED, Rush D, et al; CTOT-01 consortium. Interferon Gamma ELISPOT Testing as a Risk-Stratifying Biomarker for Kidney Transplant Injury: Results From the CTOT-01 Multicenter Study. *Am J Transplant.* 2015;15:3166-73.
17. Crespo E, Cravedi P, Martorell J, Luque S, Melilli E, Cruzado JM, et al. Posttransplant peripheral blood donor-specific interferon- $\gamma$  enzyme-linked immune spot assay differentiates risk of subclinical rejection and *de novo* donor-specific alloantibodies in kidney transplant recipients. *Kidney Int.* 2017;92:201-13.
18. Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Varela-Peña P, Lora-Pablos D, García-Reyne A, González E, et al. Monitoring of immunoglobulin levels identifies kidney transplant recipients at high risk of infection. *Am J Transplant.* 2012;12:2763-73.
19. Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Varela-Peña P, Morales JM, García-Reyne A, San Juan R, et al. Hypocomplementemia in kidney transplant recipients: impact on the risk of infectious complications. *Am J Transplant.* 2013;13:685-94.
20. Florescu DF, Kalil AC, Qiu F, Schmidt CM, Sandkovsky U. What is the impact of hypogammaglobulinemia on the rate of infections and survival in solid organ transplantation? A meta-analysis. *Am J Transplant.* 2013;13:2601-10.
21. Brunet M, Shipkova M, Van Gelder T, Wieland E, Sommerer C, Budde K, et al. Barcelona Consensus on Biomarker-Based Immunosuppressive Drugs Management in Solid Organ Transplantation. *Ther Drug Monit.* 2016;38 Suppl 1:S1-20.
22. Anglicheau D, Naesens M, Essig M, Gwinner W, Marquet P. Establishing Biomarkers in Transplant Medicine: A Critical Review of Current Approaches. *Transplantation.* 2016;100:2024-38.
23. Roedder S, Li L, Alonso MN, Hsieh SC, Vu MT, Dai H, et al. A Three-Gene Assay for Monitoring Immune Quiescence in Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:2042-53.
24. Dharnidharka VR, Al Khasawneh E, Gupta S, Shuster JJ, Theriaque DW, Shahlaee AH, et al. Verification of association of elevated serum IDO enzyme activity with acute rejection and low CD4-ATP levels with infection. *Transplantation.* 2013;96:567-72.
25. Danger R, Sawitzki B, Brouard S. Immune monitoring in renal transplantation: The search for biomarkers. *Eur J Immunol.* 2016;46:2695-704.
26. Hricik DE, Nickerson P, Formica RN, Poggio ED, Rush D, Newell KA, et al; CTOT-01 consortium. Multicenter validation of urinary CXCL9 as a risk-stratifying biomarker for kidney transplant injury. *Am J Transplant.* 2013;13:2634-44.
27. Townamchai N, Safa K, Chandraker A. Immunologic monitoring in kidney transplant recipients. *Kidney Res Clin Pract.* 2013;32:52-61.
28. Kotton CN. CMV: Prevention, Diagnosis and Therapy. *Am J Transplant.* 2013;13 Suppl 3:24-40.
29. Razonable RR, Humar A; AST Infectious Diseases Community of Practice. Cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2013;13 Suppl 4:93-106.

30. Toyoda M, Shin BH, Ge S, Mirocha J, Thomas D, Chu M, et al. Impact of Desensitization on Antiviral Immunity in HLA-Sensitized Kidney Transplant Recipients. *J Immunol Res*. 2017;2017:5672523.
31. Puttarajappa C, Bhattarai M, Mour G, Shen C, Sood P, Mehta R, et al. Cytomegalovirus infection in high-risk kidney transplant recipients receiving thymoglobulin induction—a single-center experience. *Clin Transplant*. 2016;30:1159-64.
32. Tedesco Silva H Jr, Cibrik D, Johnston T, Lackova E, Mange K, Panis C, et al. Everolimus plus reduced-exposure CsA versus mycophenolic acid plus standard-exposure CsA in renal-transplant recipients. *Am J Transplant*. 2010;10:1401-13.
33. Tedesco-Silva H, Felipe C, Ferreira A, Cristelli M, Oliveira N, Sandes-Freitas T, et al. Reduced Incidence of Cytomegalovirus Infection in Kidney Transplant Recipients Receiving Everolimus and Reduced Tacrolimus. *Am J Transplant*. 2015;15:2655-664.
34. Hiramitsu T, Okada M, Futamura K, Yamamoto T, Tsujita M, Goto N, et al. 5 year follow-up of a randomized clinical study comparing everolimus plus reduced-dose cyclosporine with mycophenolate mofetil plus standard-dose cyclosporine in de novo kidney transplantation: Retrospective single center assessment. *Int Immunopharmacol*. 2016;9:192-8.
35. Malvezzi P, Jouve T, Rostaing L. Use of Everolimus-based Immunosuppression to Decrease Cytomegalovirus Infection After Kidney Transplant. *Exp Clin Transplant*. 2016;4:361-6.
36. Koch M, Wiech T, Margret M, Peine S, Thude H, Achilles EG, et al. De novo mTOR inhibitor-based immunosuppression in ABO-incompatible kidney transplantation. *Clin Transplant*. 2015;29:1021-8.
37. Mallat SG, Tanios BY, Itani HS, Lotfi T, McMullan C, Gabardi S, et al. CMV and BKPyV Infections in Renal Transplant Recipients Receiving an mTOR Inhibitor-Based Regimen Versus a CNI-Based Regimen: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12:1321-36.
38. Strueber M, Warnecke G, Fuge J, Simon AR, Zhang R, Welte T, et al. Everolimus Versus Mycophenolate Mofetil De Novo After Lung Transplantation: A Prospective, Randomized, Open-Label Trial. *Am J Transplant*. 2016;16:3171-80.
39. Cruzado J, Mulgaonkar S, García V, Massari P, Kuypers D, Buchler M, et al. The TRANSFORM Study: Lower viral infections with of everolimus with reduced calcineurinic inhibitor versus mycophenolate and standard calcineurin inhibitor in De Novo kidney transplant patients at month 12. *ESOT 2017*. *Transplant Int*. 2017;30 Suppl 2:159.
40. Nashan B, Sommers C, Suwelack B, Dragun D, Hauser I, Schenker P, et al. Significantly less CMV y BK events with everolimus-based vs tacrolimus MPA regimen in de novo renal transplant recipients: 12 months data on infections frof ATHENA study. *Transplant Int*. 2017;30 Suppl 2:162.
41. Huh KH, Lee JG, Ha J, Oh CK, Ju MK, Kim CD, et al; RECORD Study. De novo low-dose sirilimus versus mycophenolate mofetil in combination with extended-release tacrolimus in kidney transplant recipients: a multicentric, open-label, randomized, controlled, non-inferiority trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:1415-24.
42. Torre-Cisneros J, Aguado JM, Caston JJ, Almenar L, Alonso A, Cantisán S, et al; Spanish Society of Transplantation (SET); Group for Study of Infection in Transplantation of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (GESITRA-SEIMC); Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI). Management of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients: SET/GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations. *Transplant Rev (Orlando)*. 2016;30:119-43.
43. Fehr T, Cippà PE, Mueller NJ. Cytomegalovirus post kidney transplantation: prophylaxis versus pre-emptive therapy? *Transplant Int*. 2015;28:1351-6.
44. San Juan R, Yebra M, Lumbreras C, López-Medrano F, Lizasoain M, Meneu JC, et al. A new strategy of delayed long-term prophylaxis could prevent cytomegalovirus disease in (D+/R-) solid organ transplant recipients. *Clin Transplant*. 2009;23:666-71.
45. Kumar D, Chernenko S, Moussa G, Cobos I, Manuel O, Preiksaitis J, et al. Cell-Mediated Immunity to Predict Cytomegalovirus Disease in High-Risk Solid Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant*. 2009;9:1214-22.
46. Kaminski H, Couzi L, Garrigue I, Moreau JF, Déchanet-Merville J, Merville P. Easier Control of Late-Onset Cytomegalovirus Disease Following Universal Prophylaxis Through an Early Antiviral Immune Response in Donor-Positive, Recipient-Negative Kidney Transplants. *Am J Transplant*. 2016;16:2384-94.
47. Higdon LE, Trofe-Clark J, Liu S, Margulies KB, Sahoo MK, Blumberg E, et al. Cytomegalovirus-Responsive CD8+ T Cells Expand After Solid Organ Transplantation in the Absence of CMV Disease. *Am J Transplant*. 2017;17:2045-54.
48. Lee SM, Kim YJ, Yoo KH, Sung KW, Koo HH, Kang ES. Clinical Usefulness of Monitoring Cytomegalovirus-Specific Immunity by Quantiferon-CMV in Pediatric Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients. *Ann Lab Med*. 2017;37:277-81.
49. Tarasewicz A, Dębska-Slizien A, Rutkowski B. Clinical Utility of QuantIFERON-Cytomegalovirus Test in Management of Kidney Transplant Recipients. *Transplant Proc*. 2016;48:1650-3.
50. Abate D, Saldan A, Mengoli C, Fiscon M, Silvestre C, Fallico L, et al. Comparison of cytomegalovirus (CMV) enzyme-linked immunosorbent spot and CMV quantiferon gamma interferon-releasing assays in assessing risk of CMV infection in kidney transplant recipients. *J Clin Microbiol*. 2013;52:2501-7.

51. San-Juan R, Navarro D, García-Reyne A, Montejo M, Muñoz P, Carratala J, et al; REIPI Network. Effect of long-term prophylaxis in the development of cytomegalovirus-specific T-cell immunity in D+/R- solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2015;17:637-46.
52. Sund F, Lidehäll A-K, Claesson K, Foss A, Tötterman TH, Korsgren O, et al CMV-specific T-cell immunity, viral load, and clinical outcome in seropositive renal transplant recipients: a pilot study. *Clin Transplant*. 2010;24:401-9.
53. Banas B, Böger CA, Lückhoff G, Krüger B, Barabas S, Batzilla J, et al. Validation of T-Track® CMV to assess the functionality of cytomegalovirus-reactive cell-mediated immunity in hemodialysis patients. *BMC Immunol*. 2017;18:15.
54. Emery VC. Human herpesvirus vaccines and future directions. *Am J Transplant*. 2013;13 Suppl 3:79-86.
55. Mynarek M, Schober T, Behrends U, Maecker-Kolhoff B. Post-transplant lymphoproliferative disease after pediatric solid organ transplantation. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:814973.
56. Franco A, Jiménez L, Sillero C, Trigueros M, González D, Alcaraz E, et al. Enfermedad linfoproliferativa postrasplante renal. Dos décadas de experiencia. *Nefrología*. 2010;30:669-75.
57. Das B, Morrow R, Huang R, Fixler D. Persistent Epstein-Barr viral load in Epstein-Barr viral naïve pediatric heart transplant recipients: Risk of late onset posttransplant lymphoproliferative disease. *World J Transplant*. 2016;6:729-35.
58. Geeen M, Soltys K, Rouve DT, Webber SA, Mazariegos G. Chronic high Epstein-Barr viral load carriage in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2009;13:319-23.
59. San-Juan R, Manuel O, Hirsch HH, Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Comoli P, et al; ESGICH PTLD Survey Study Group; European Study Group of Infections in Compromised Hosts (ESGICH) from the European Society of Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID). Current preventive strategies and management of Epstein-Barr virus related post-transplant lymphoproliferative disease in solid organ transplantation in Europe. Results of the ESGICH Questionnaire-based Cross-sectional Survey. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21:604.e1-9.
60. Jeong HJ, Ahn YH, Park E, Choi Y, Yi NJ, Ko JS, et al. Posttransplantation lymphoproliferative disorder after pediatric solid organ transplantation: experiences of 20 years in a single center. *Korean J Pediatr*. 2017;60:86-93.
61. Martin SI, Fishman JA; AST Infectious Diseases Community of Practice. *Pneumocystis* Pneumonia in Solid Organ Transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13:272-9.
62. Chapman JR, Marriott DJ, Chen S, MacDonald PS. Post-transplant *Pneumocystis jirovecii* pneumonia—a re-emerged public health problem? *Kidney Int*. 2013;84:240-3.
63. Singh NM, Husain S; AST Infectious Diseases Community of Practice. Aspergillosis in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13:228-41.
64. López-Medrano F, Fernández-Ruiz M, Silva JT, Carver PL, Van Delden C, Merino E, et al; Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI), the Group for the Study of Infection in Transplant Recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC), the Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), and the Swiss Transplant Cohort Study (STCS). Clinical presentation and determinants of mortality of invasive pulmonary aspergillosis in kidney transplant recipients: a multinational cohort study. *Am J Transplant*. 2016;16:3220-34.
65. López-Medrano F, Silva JT, Fernández-Ruiz M, Carver PL, Van Delden C, Merino E, et al; Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI), the Group for the Study of Infection in Transplant Recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC), the Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), and the Swiss Transplant Cohort Study (STCS). Risk Factors Associated With Early Invasive Pulmonary Aspergillosis in Kidney Transplant Recipients: Results From a Multinational Matched Case-Control Study. *Am J Transplant*. 2016;16:2148-57.
66. Informe de Posicionamiento Terapéutico de isavuconazol (Cresemba®) en el tratamiento de la aspergilosis invasora y la mucormicosis. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2016. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-isavuconazol-Cresemba-aspergilosis-mucormicosis.pdf>
67. Silveira SP, Kusne S; AST Infectious Diseases Community of Practice. Candida Infections in Solid Organ Transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13:220-7.
68. Song Y, Qiao J, Giovanni G, Liu G, Yang H, Wu J, et al. Mucormycosis in renal transplant recipients: review of 174 reported cases. *BMC Infect Dis*. 2017;17:283.
69. Baddley JW, Forrest GN; AST Infectious Diseases Community of Practice. Cryptococcosis in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13 Suppl 4:242-9.
70. Tennekoon HD, Vinothika S, Perera NR. Cryptococcal infection in a post renal transplant patient presenting as a cutaneous nodule. *Journal of Diagnostic Pathology*. 2016;11:28-32.
71. Schwartz BS, Mawhorter SD; AST Infectious Diseases Community of Practice. Parasitic infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13 Suppl 4:280-303.

# Nefropatía por poliomavirus BK. Diagnóstico y tratamiento

Alberto Rodríguez-Benot<sup>1</sup>, M. Luisa Suárez Fernández<sup>2</sup>, Ernesto Fernández Tagarro<sup>3</sup>, Laura Cañas<sup>4</sup>, Natividad Calvo Romero<sup>5</sup>, Juan José Amenábar<sup>6</sup>, Verónica López Jiménez<sup>7</sup>, José Francisco Crespo Albiach<sup>8</sup>, M. Luisa Martín Conde<sup>9</sup>, Domingo Marrero Miranda<sup>10</sup>, Rosalía Valero<sup>11</sup>, Elena Monfá<sup>12</sup>, Roberto Gallego Samper<sup>13</sup>, María Luisa Rodríguez Ferrero<sup>14</sup>, Carmen Sánchez González<sup>15</sup>, Manuel Ángel Rodríguez Martínez<sup>16</sup>, Beatriz Sánchez Sobrino<sup>17</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba

<sup>2</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo

<sup>3</sup> Servicio de Nefrología, Complejo Hospitalario Insular de Gran Canaria, Las Palmas

<sup>4</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona

<sup>5</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid

<sup>6</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de Cruces, Baracaldo, Bizkaia

<sup>7</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga

<sup>8</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia

<sup>9</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida

<sup>10</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife

<sup>11</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander

<sup>12</sup> Servicio de Nefrología, Complejo Asistencial Universitario de León, León

<sup>13</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Doctor Negrín, Las Palmas

<sup>14</sup> Servicio de Nefrología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

<sup>15</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid

<sup>16</sup> Servicio de Nefrología, Complejo Hospitalario Torrecárdenas, Almería

<sup>17</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid

Nefrología Sup Ext 2018;9(2):50-66

## RESUMEN

La infección por el poliomavirus BK ha tomado protagonismo en los últimos años como un problema cada vez de mayor dimensión en el trasplante renal, y es causa de deterioro de la función del injerto y de su pérdida. La infección por el poliomavirus BK ocurre principalmente en la infancia y establece infecciones persis-

tentes dentro de las células tubulares renales y el urotelio, con implicaciones clínicas mínimas en los pacientes inmunocompetentes. Sin embargo, la reactivación del poliomavirus BK en inmunocomprometidos tras el trasplante renal o hematopoyético de células madre puede causar complicaciones graves, que incluyen la nefropatía asociada a poliomavirus BK, la estenosis ureteral y la cistitis hemorrágica. El uso de una inmunosupresión más potente y el aumento de la vigilancia postrasplante han dado lugar a una mayor incidencia de nefropatía por BK. La inmunidad antiviral desempeña un papel crucial en el control de la replicación del poliomavirus BK, y nuestro creciente conocimiento sobre las interacciones entre el huésped y el virus ha llevado al desarrollo de herramientas diagnósticas mejoradas y estrategias de abordaje clínico.

**Correspondencia:** Alberto Rodríguez-Benot

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Reina Sofía.

Avda. Menéndez Pidal, s/n. 14004 Córdoba.

alberto.rodriguez.benot.sspa@juntadeandalucia.es

*Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.*

La nefropatía asociada al poliomavirus BK en los receptores de trasplante renal se relaciona con una menor supervivencia del injerto renal, ya sea por el daño asociado al poliomavirus BK o por el rechazo precipitado por una reducción de la inmunosupresión.

Actualmente, no hay agentes antivirales eficaces para la infección por el poliomavirus BK, y el pilar del control de su reactivación en el trasplante es la reducción de la inmunosupresión, con el objetivo de reconstituir las respuestas inmunitarias efectivas frente al virus. El desarrollo de terapias inmunológicas para combatir el poliomavirus BK puede proporcionar nuevas oportunidades para el tratamiento de las complicaciones asociadas con el virus.

## INTRODUCCIÓN

El virus BK (VBK) es un virus de doble cadena de ADN de la familia poliomavirus, que incluye también el virus JC y el SV-40<sup>1</sup>. El VBK produce una infección asintomática en la infancia, de forma que el 70% de los niños con 10 años están infectados por el virus, probablemente por vía respiratoria u orofaríngea, pero no se conoce con detalle la vía de transmisión<sup>1</sup>. En consecuencia, la población general adulta presenta una alta prevalencia de seropositividad frente al VBK (> 80%)<sup>1,2</sup>. Después de la primoinfección, el VBK permanece latente en las células epiteliales del riñón y el tracto urinario en sujetos sanos de forma asintomática, aunque también se encuentra en leucocitos, cerebro y nódulos linfáticos. El VBK puede reactivarse en sujetos inmunodeprimidos y causar patología específica, como nefropatía en el trasplante renal o cistitis hemorrágica en los trasplantados de médula ósea. El nombre del VBK se debe a las iniciales del primer paciente en el cual se describió inicialmente el virus en 1971, un trasplantado renal con estenosis ureteral<sup>3</sup>.

Se han descrito 4 genotipos diferentes del VBK según la variación de las proteínas de la cápside VP1. El genotipo I es el más prevalente en humanos (distribuido por todo el mundo), seguido del tipo IV (presente en Europa y noreste de Asia). El tipo IV se subdivide a su vez en 4 subtipos, si bien no está claro si esto tiene importancia desde el punto de vista patogénico<sup>1</sup>. Los genotipos II y III son menos frecuentes. Las proteínas de la cápside VP1 son las responsables de la unión del virus a las células que infecta y su

entrada se produce por un mecanismo de endocitosis mediado por caveolas<sup>4</sup>. El mecanismo por el cual el virus permanece silente durante largo tiempo en el huésped no se conoce con detalle, pero se sabe que codifica micro-ARN que regulan la replicación viral de manera similar a los herpesvirus<sup>1</sup>.

Desde el punto de vista inmunológico, el VBK provoca en el huésped una respuesta inmune de tipo innata y también de tipo adaptativa. La *respuesta innata* está mediada por células NK (*natural killer*) y células dendríticas<sup>5</sup>, junto con mediadores inflamatorios IL-6, IL-8, IFN- $\gamma$ , RANTES, MCP-1 e IP-10, que están presentes en el tejido infectado por el VBK y participan en el desarrollo de la nefropatía por dicho virus<sup>6</sup>. La *respuesta adaptativa* está determinada tanto por la generación de células T específicas para el VBK del tipo CD8+ (mediada por células dendríticas) como por la respuesta humoral. El VBK induce la formación de anticuerpos específicos neutralizantes, que se unen a receptores virales restringiendo así su capacidad de infección. El 87% de los jóvenes sanos tiene anticuerpos IgG específicos frente al VBK<sup>7</sup>, y el 94% de trasplantados renales muestra anticuerpos neutralizantes frente al VBK en el momento del implante<sup>8</sup>. La mayoría son frente al genotipo I, y el 16% de los pacientes también muestra anticuerpos frente a 2 o más genotipos simultáneamente<sup>8</sup>. Como se verá más adelante, la respuesta humoral frente al VBK juega un papel importante en la limitación de la viremia y la nefropatía. Por otra parte, los anticuerpos neutralizantes son específicos para cada genotipo, de modo que los anticuerpos específicos frente al VBK-I tienen un escaso poder neutralizante frente al VBK-IV, y viceversa<sup>9</sup>.

La reactivación del VBK latente es frecuente en los pacientes inmunodeprimidos, y principalmente se ha descrito en trasplantados renales, aunque también en receptores de otros órganos sólidos como corazón, hígado y pulmón<sup>10</sup> y en trasplantados de células hematopoyéticas; en estos casos cistitis hemorrágica en el 10%, generalmente a la segunda semana del trasplante<sup>11</sup>, y se detecta viruria positiva en el 50% de los trasplantados de médula ósea. En los trasplantes de órganos sólidos, la viruria por el VBK es más frecuente en trasplantados cardíacos (40%) y pulmonares (32-42%), seguido de los hepáticos (25%)<sup>10</sup>. Sin embargo,

los casos de nefropatía por el VBK reportada en estos trasplantes no renales son escasos y probablemente esté infra-diagnosticada, pues no es habitual incluirla en el diagnóstico diferencial del fracaso renal agudo o crónico en los trasplantes de órganos sólidos no renales.

En esta revisión sistemática se describirá la epidemiología del VBK en el trasplante renal del adulto, los principales factores de riesgo, los criterios diagnósticos actuales y las principales estrategias terapéuticas disponibles hasta la fecha para el control de la infección.

## EPIDEMIOLOGÍA

### Incidencia del virus BK en el trasplante renal

En el trasplante renal, la presencia de viruria por el VBK es frecuente, entre el 15 y el 73% de los pacientes la desarrollan<sup>1,12-14</sup>, y el pico más elevado es al tercer mes postrasplante<sup>14-16</sup>. A partir de entonces disminuye progresivamente a lo largo del primer año. La viruria se presenta más precozmente que la viremia, cuyo pico se sitúa al quinto mes y es positiva en el 4,5-27% de los trasplantados renales<sup>13,14,17,18</sup> según las series de casos publicadas. Afortunadamente, la incidencia de nefropatía por el VBK (daño histológico ocasionado por la replicación viral en tejido renal) es inferior, entre el 1 y el 9% de los pacientes<sup>13,17-20</sup>; en las series de trasplantes con biopsias de protocolo o seguimiento es en las que se encuentran las frecuencias más elevadas de nefropatía por el VBK<sup>19</sup>. Sin embargo, la nefropatía por el VBK no supera el 1% de las causas de pérdida del injerto<sup>1</sup>. Aunque la nefropatía por el VBK disminuye progresivamente tras los primeros meses, se ha reportado que el 10% de los pacientes con nefropatía por el VBK la desarrolla después del tercer año postrasplante<sup>19</sup> y se ha descrito hasta 10 años después<sup>21</sup>. Por ello, algunos grupos recomiendan protocolos de vigilancia del VBK hasta 2 años después del trasplante y se aconseja determinar la viremia por el VBK en todas las biopsias realizadas<sup>19</sup> (*evidencia baja*). En algunos casos en los que la viremia se vuelve negativa, puede seguir habiendo positividad focal para SV-40 en la biopsia<sup>19</sup>; por ello es conveniente mantener un seguimiento en los pacientes que han aclarado el VBK (*evidencia baja*).

Una vez que el diagnóstico de nefropatía por el VBK se ha establecido, la monitorización de la viremia es el método que mejor refleja la gravedad del daño tisular por el virus<sup>22,23</sup> (*evidencia baja*).

Respecto al curso temporal de la viremia por el VBK, los pacientes con replicación precoz (en los primeros 6 meses postrasplante) presentan también más viremia por citomegalovirus (CMV), más tasa de rechazo agudo y peor compatibilidad HLA<sup>24</sup>. Por el contrario, los pacientes cuya replicación del VBK aparece tardíamente (después de los 6 meses postrasplante) son, con más frecuencia, pacientes retrasplantados y con una mayor tasa de anticuerpos anti-HLA<sup>24</sup>.

En el curso temporal de la infección por el VBK, la viruria precede a la viremia. Además, cuando aparece la viruria tiene un valor diagnóstico predictor de viremia, especialmente cuando es sostenida (2 o más determinaciones consecutivas separadas por 1-2 meses): una sensibilidad del 100% y una especificidad del 94%<sup>14</sup> (*evidencia moderada*). Los pacientes con viruria sostenida tienen una mayor carga viral que los que presentan viruria transitoria, y se ha mostrado una correlación positiva entre carga viral del VBK en orina y la carga viral en sangre<sup>14</sup>. Finalmente hay una relación directa entre gravedad de la viruria y de la viremia, el desarrollo de nefropatía por el VBK demostrada por biopsia: la viruria sostenida tiene valor pronóstico para el desarrollo de nefropatía por BK, con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 91%, un valor predictivo positivo del 21,4% y un valor predictivo negativo del 100%. La viremia tiene un mayor valor predictivo que la viruria, con una especificidad del 96% y un valor predictivo positivo del 43% de desarrollar nefropatía por VBK<sup>14</sup> (*evidencia moderada*). Estos hechos se han confirmado en estudios posteriores y han demostrado que una viremia persistente alta (> 10.000 copias/ml) se asocia con mayor riesgo de nefropatía por el BKV y con disfunción del injerto<sup>17,24</sup> (*evidencia moderada/baja*).

Se ha observado un aumento de la tasa de rechazo agudo en pacientes con viremia elevada, tanto transitoria como sostenida<sup>12,17,25</sup>. El riesgo de rechazo llega a ser 3 veces superior al comparar pacientes con viremia elevada y tran-

sitoria con pacientes no virémicos<sup>17</sup>. En un reciente trabajo, que relaciona hallazgos histológicos en pacientes con infección por VBK, la nefropatía BK se correlacionó con alta incidencia de rechazo agudo (38%) tras la reducción de la inmunosupresión, y la mitad de ellos son rechazos humorales<sup>19</sup>. Es destacable que los hallazgos de rechazo celular agudo en la biopsia se asemejaron y se superpusieron a los de la nefropatía por BK en el 21% de los casos<sup>19</sup>. En este estudio, todos los pacientes que presentaron rechazo agudo habían negativizado previamente la carga viral. La alta tasa de rechazo observada tras la replicación del VBK puede justificarse por la reducción de la carga inmunosupresora como respuesta a la detección de la viremia; sin embargo, se han sugerido otras causas como la reactivación de mecanismos inmunológicos en respuesta a la infección viral<sup>17</sup>. De forma inversa, los episodios de rechazo agudo son un factor de riesgo para presentar reactivación del VBK<sup>25</sup>, por lo que en pacientes tratados de rechazo agudo se aconseja realizar un seguimiento posterior de la carga viral del VBK. También se ha descrito que la viremia persistente por el VBK incrementa el riesgo de aparición de anticuerpos específicos del donante de novo, especialmente de clase II<sup>26</sup>.

La importancia de diagnosticar a los pacientes con viruria o viremia precozmente radica en que, cuando se presenta la nefropatía por el VBK, el riesgo de pérdida del injerto aumenta en 2,01 veces<sup>27</sup>.

### Factores de riesgo

La combinación de una inmunosupresión más potente y el aumento de la vigilancia postransplante han dado lugar a una mayor incidencia de nefropatía por BK<sup>19</sup>. Los factores que se relacionan con la reactivación son diversos, y se han descrito, entre otros, una peor compatibilidad HLA, el retrasplante, un alto grado de anticuerpos anti-HLA pretrasplante, el empleo de terapia de inducción con anticuerpos deplecionantes, el haber tenido rechazo agudo, el daño isquemia-reperusión, la edad, el sexo masculino, el tener viremia por CMV y el haber perdido el injerto previo por nefropatía por el VBK<sup>24-33</sup>. Un resumen de estos factores se muestra en la tabla 1.

Respecto al tipo y potencia de la inmunosupresión, se conoce que en pacientes virémicos la disminución de la dosis de los inmunosupresores ocasiona una reducción de la carga viral del VBK<sup>17,28</sup>.

### Terapia de inducción con anticuerpos

El uso de anticuerpos deplecionantes se asocia con mayor riesgo de tener poliomavirus BK<sup>28</sup> (*evidencia baja*). La administración de timoglobulina se asocia con una mayor duración de la viremia y con una mayor incidencia de nefropatía por el VBK comparada con la inducción con anti-

**Tabla 1.** Factores de riesgo para infección por virus BK (VBK)

Dependientes del donante	Dependientes del receptor	Dependientes del trasplante
Isquemia fría prolongada	Receptor varón	Tasa de anticuerpos anti-HLA elevada (PRA)
Retraso de la función inicial del injerto	Edad elevada	Rechazo agudo
Seropositividad frente al VBK	Diabetes	Inducción con timoglobulina
Incompatibilidad HLA con el receptor	Retrasplante	Tratamiento de mantenimiento con tacrolimus
<i>Mismatch</i> entre genotipo del VBK del donante y del receptor	Viremia por CMV	Tratamiento de mantenimiento con doble terapia de micofenolato y esteroides
	Falta de anticuerpos neutralizantes anti-VBK del donante	Dosis altas de esteroides

CMV: citomegalovirus; PRA: panel reactivo de anticuerpos.

cuerpos monoclonales anti-CD25 o con no inducción<sup>1,28-30,33</sup> (*evidencia baja*). Igualmente se ha reportado que los esquemas de desensibilización de pacientes hiperinmunizados basados en inmunoglobulinas intravenosas (i.v.), rituximab con inducción con alemtuzumab, no incrementan el riesgo de viremia por el VBK ni el mayor desarrollo de nefropatía por el VBK<sup>31</sup>.

### Inhibidores de la calcineurina

En pacientes con alta tasa de viruria ( $> 10^7$  copias/ml), el riesgo de desarrollar nefropatía por el VBK es 7,2 veces superior cuando se utiliza tacrolimus como inmunosupresor si se compara con esquemas terapéuticos sin tacrolimus<sup>28</sup>. Otros estudios observacionales del registro norteamericano OPTN también han encontrado un aumento del riesgo de desarrollar nefropatía por VBK en pacientes tratados con timoglobulina o la combinación de tacrolimus y micofenolato<sup>29</sup>.

En un ensayo clínico controlado, aleatorizado y abierto (estudio DIRECT) en pacientes trasplantados renales de novo se aleatorizaron 2 grupos a tacrolimus o ciclosporina (CsA)<sup>32</sup>. A los 6 meses, los tratados con CsA tuvieron significativamente menos tasa de viremia (10,6%) que los tratados con tacrolimus (16%); a los 12 meses, esta diferencia se incrementó entre el 4,8% con CsA frente al 12,1% con tacrolimus ( $p = 0,004$ ). Además, en los pacientes con viremia, al año de seguimiento la carga viral era inferior con CsA ( $3,9 \log_{10}$  copias/ml) que con tacrolimus ( $5,1 \log_{10}$  copias/ml;  $p = 0,028$ ). El perfil de mayor riesgo para desarrollar viremia por el VBK en este estudio fue el ser tratado con esteroides a mayores dosis, el uso de tacrolimus y micofenólico frente a CsA y micofenólico, el tener mayor edad y el ser del sexo masculino<sup>32</sup> (*evidencia moderada/alta*).

En un estudio observacional de trasplante renal con donantes vivos, el 27% presentó viremia positiva para el VBK; de ellos, el 3% desarrolló nefropatía por el VBK. Ninguno de los pacientes virémicos tratados con CsA desarrolló nefropatía por el VBK, y el 100% de los que la desarrollaron estaba tratado con tacrolimus<sup>18</sup>. Ambos grupos estaban tratados con esteroides y micofenolato<sup>18</sup>. En este mismo estudio, el uso de corticoides para el tratamiento del rechazo

agudo (bolos de 1.000 mg de metilprednisolona  $\times$  3 dosis) fue un factor de riesgo independiente para el desarrollo de nefropatía por el VBK<sup>18</sup>.

### Esteroides

Además del estudio anterior<sup>18</sup>, otros autores han encontrado relación entre el uso de corticoides para tratar el rechazo agudo y la aparición de viremia y nefropatía por el VBK; así, los pulsos de esteroides incrementan un 21% el riesgo relativo de replicación viral y un 38% el de nefropatía por BK<sup>33</sup>. En los pacientes con mayor incompatibilidad HLA, el tratamiento con bolos de esteroides aumentó significativamente el riesgo de viremia en un 28% y de nefropatía en un 78% (*evidencia baja*).

### Ácido micofenólico

Es difícil encontrar evidencias sobre el papel aislado del micofenolato como factor de riesgo de infección por el VBK, ya que se utiliza generalmente en combinación con otros inmunosupresores. Sin embargo, un estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorizado y controlado se diseñó para comparar la incidencia de viruria, viremia y nefropatía por el VBK en 3 grupos de pacientes tratados con doble terapia con prednisona y CsA, prednisona y micofenolato sódico y prednisona y everolimus seguidos durante 2 años<sup>13</sup>. Todos los pacientes se indujeron con basiliximab. Desde la aleatorización, el grupo de pacientes con micofenolato presentó una tasa de viruria significativamente superior (43,6%) a la de los tratados con CsA (16,9%) y everolimus (19,8%). La viremia también fue significativamente superior con micofenolato (7,7%) que con CsA (4,5%) o everolimus (3,1%). Finalmente, todos los pacientes que desarrollaron nefropatía por el VBK (el 1,3% de la cohorte total) pertenecían al grupo de micofenolato. Los pacientes de este grupo también presentaron más tasa de rechazo agudo y peor supervivencia del injerto (*evidencia moderada*). En otro estudio, observacional y con tratamiento con micofenolato e inhibidores de la calcineurina, los pacientes con viremia y que tenían dosis más altas de micofenolato en el momento de detectarse la replicación tuvieron un mayor riesgo de progresar a nefropatía por el VBK<sup>24</sup>.

### Otros factores de riesgo

La incompatibilidad HLA es otro factor de riesgo para la infección por el VBK; en un estudio observacional del registro de la OPTN, una incompatibilidad HLA igual o superior a 4 identidades se asoció con infección por el VBK<sup>27</sup>. Igualmente, los pacientes con más incompatibilidad HLA que son tratados con bolos de esteroides presentan más riesgo de viremia y de nefropatía por el VBK<sup>33</sup>.

Como ya se comentó en la introducción, el VBK provoca una respuesta inmune de tipo innata y también humoral; la mayoría de los trasplantados presenta anticuerpos neutralizantes anti-VBK en el momento del trasplante<sup>8,32</sup>. Al igual que ocurre con el CMV, el estatus serológico frente al VBK del donante y del receptor se relaciona directamente con la incidencia de infección por el VBK. Así, los donantes con anticuerpos anti-VBK que se implantan en receptores sin anticuerpos (D+/R-) son los que tienen mayor riesgo, el 41,4% desarrolla viremia al año, mientras que los D+/R+ la presentan en un 36%, los D-/R- en un 12% y los D-/R+ en un 10%<sup>12</sup>. De esta forma, la incidencia de viremia BK (*odds ratio*, intervalo de confianza del 95%) fue 5 veces mayor en el grupo D+ (40%) que en el grupo D- (11,8%). En este estudio, el estado seroinmunológico del receptor no parece influir en la incidencia de viremia BK<sup>12</sup> (*evidencia baja*). Estos hallazgos se confirman en otro estudio con trasplantados renales de donante vivo, en los que se determinaron los niveles de anticuerpos IgG frente al VBK en donantes y receptores. Los trasplantados con donantes con niveles elevados de IgG frente al VBK presentaban una incidencia mayor de viremia y de nefropatía por VBK, mientras que los niveles de IgG en el receptor parecen ser protectores, pero no se alcanzó significación estadística. Los donantes con alto nivel de anticuerpos frente a receptores con bajos niveles de anticuerpos suponen el grupo de mayor riesgo de viremia y nefropatía, con un riesgo 10 veces mayor<sup>18</sup>. Se ha sugerido que la tasa de anticuerpos anti-VBK en el donante podría reflejar la carga viral que transmite al receptor, por lo que su determinación podría tener interés clínico<sup>18</sup> (*evidencia baja*).

En un reciente estudio, en el que se determinan los títulos de anticuerpos específicos frente a genotipos del VBK, se ha encontrado que los pacientes con títulos altos de anti-

cuerpos presentan menos riesgo de desarrollar viremia; por cada incremento  $\log_{10}$  en los niveles de anticuerpos del receptor se reduce el riesgo de viremia un 56%<sup>8</sup>.

Los anticuerpos neutralizantes frente al VBK son específicos de cada genotipo, de manera que los anticuerpos anti-VBK-I tienen una pobre respuesta neutralizante frente al genotipo IV, y viceversa<sup>9</sup>. La determinación del estatus serológico en el receptor también puede ser útil para detectar la primoinfección por algún genotipo en los casos en que se produzca la seroconversión de negativo a positivo en el postrasplante. Se ha sugerido que la inmunización de los receptores antes del trasplante con vacunas multivalentes frente al VBK o la administración de anticuerpos inmunizantes podrían ser útiles en el control de la infección por el VBK y sus consecuencias en el injerto<sup>9</sup>.

Aunque la determinación del estado serológico de anticuerpos neutralizantes de BK puede ser útil para la estratificación del riesgo de infección en trasplante renal, todavía debe validarse su utilidad clínica, ya que su determinación es compleja y actualmente su uso se limita a estudios de investigación.

Se ha descrito que los pacientes que metabolizan más rápidamente el tacrolimus tienen mayor incidencia de viremia y nefropatía por el VBK<sup>34</sup>. En este trabajo de casos-contróles, los metabolizadores rápidos se definen como los que tienen un cociente concentración/dosis (C/D) de tacrolimus  $< 1,05 \text{ ng/ml} \cdot 1/\text{mg}$  1 mes después del trasplante. Sin embargo, estos resultados podrían estar desvirtuados porque los casos tenían más serología D+/R- para CMV (30%) que los controles (9%), y se ha descrito que los pacientes con alto riesgo para infección por CMV (D+R-) tienen un riesgo incrementado de infección por el VBK<sup>24</sup>. Los autores sugieren que la determinación del cociente C/D de tacrolimus podría identificar a pacientes en alto riesgo de infección-enfermedad por el VBK (*evidencia baja*).

Otro factor de riesgo para la infección por el VBK es la alteración de la respuesta inmune celular al virus. La monitorización de subpoblaciones linfocitarias CD4+ y CD8+ puede ser útil como marcador de riesgo de viremia por virus BK<sup>35,36</sup> (*evidencia baja*); los pacientes con células T CD8+ específicas frente al VBK que expresan TNF $\alpha$  e

IFN- $\gamma$  tienen niveles más bajos de viremia y menos episodios de replicación viral<sup>35</sup>. La pérdida de células T específicas frente a antígenos del VBK después del trasplante, así como el descenso de los niveles de IFN- $\gamma$ , se relaciona con mayor riesgo de replicación del VBK<sup>36</sup>. En este mismo sentido, los inmunosupresores pueden influir en la replicación del VBK modulando la respuesta inmune: los inhibidores de la calcineurina y la prednisona reducen la secreción de citocinas y la capacidad lítica de las células T CD4+ específicas para BK, mientras que los imTOR (inhibidores del ligando de la rapamicina en los mamíferos [*mammalian target of rapamycin*]) no reducen la actividad de citocinas, efectora ni citolítica de las células T específicas para el VBK<sup>37</sup>, por lo que tendrían a priori un perfil más favorable para el control del virus (*evidencia baja*).

En relación con el posible papel favorecedor de neoplasias del VBK, aunque este virus se ha clasificado por la OMS como posible carcinogénico para humanos, la evidencia que apoya el papel del VBK como agente causante de neoplasias en humanos todavía es escasa y controvertida<sup>38</sup> (*evidencia baja*); sí se ha reportado que los pacientes trasplantados renales con replicación activa del VBK tienen más riesgo de desarrollar tumores de vejiga, en especial si tienen antecedentes de tabaquismo<sup>39</sup> (*evidencia baja*). En un reciente análisis del registro de cáncer norteamericano, no se ha encontrado un mayor riesgo de tumores renales en pacientes con nefropatía por el VBK, pero sí se ha constatado en ellos un riesgo significativo 3 veces superior de presentar cáncer de vejiga<sup>40</sup> y 2,2 veces de tener tumores uroteliales de pelvis y uréter (estos últimos casi en la significación estadística).

### Correlación clinicohistológica

La reactivación del VBK en forma de viremia en el trasplante renal puede progresar a nefropatía en el 1-10% de los casos<sup>41</sup>. El principal causante de la nefropatía por BK es el daño tubular directo causado por el propio virus en forma de necrosis tubular aguda e inflamación intersticial, que puede finalizar en inflamación subaguda y desarrollo de fibrosis intersticial y atrofia tubular, con la consecuente pérdida de función del injerto. Algunos estudios describen la evolución histológica y su correlación clínica y virológica con detalle gracias a biopsias seriadas en el tiempo<sup>22,41</sup>.

En el estudio de Drachenberg et al<sup>19</sup> se siguió a 71 pacientes biopsiados con nefropatía por el VBK; la positividad para SV-40 en la biopsia se correlacionó con la reacción inflamatoria tubulointersticial y con la infiltración de células plasmáticas, aunque no se relacionó con la carga viral en sangre. El 58% de los pacientes presentaron fibrosis en la última biopsia de seguimiento y un aumento del *score* de “ci” y “t” entre la primera y la segunda biopsia predijo la pérdida del injerto. La validez de estos resultados ha sido confirmada por el trabajo reciente del grupo de BANFF<sup>42</sup> en cuanto al valor pronóstico de la fibrosis. En el estudio de Drachenberg et al, los injertos con nefropatía BK tienen una alta tasa de rechazo agudo (38%), que puede asemejarse e incluso sobreponerse a un rechazo agudo mediado por células T. Además, más del 50% de los rechazos fue mediado por anticuerpos. La progresión de la lesión finalizó con pérdida del injerto en el 15% de los casos o bien en daños histológicos muy graves en los riñones que siguen siendo funcionales<sup>19</sup> (*evidencia moderada*). Nankivell et al<sup>41</sup> reportan una tasa de pérdida del injerto del 38% y, de ellos, el 58% debido a una infección no controlada del VBK, pero el otro 42% perdió el injerto por rechazo crónico (sin marcaje de SV-40 en la biopsia). En definitiva, en la nefropatía por el VBK tanto la progresión a fibrosis como el aumento del rechazo contribuyen a la pérdida del injerto<sup>19,22,41</sup> (*evidencia baja/moderada*). Los autores recomiendan determinar la presencia del VBK en las biopsias por indicación, cuando aparece necrosis tubular aguda e infiltración de neutrófilos o células plasmáticas, o en los rechazos que ocurren en los primeros meses postrasplante, cuando la viremia por el VBK es más frecuente<sup>41</sup> (*evidencia baja*).

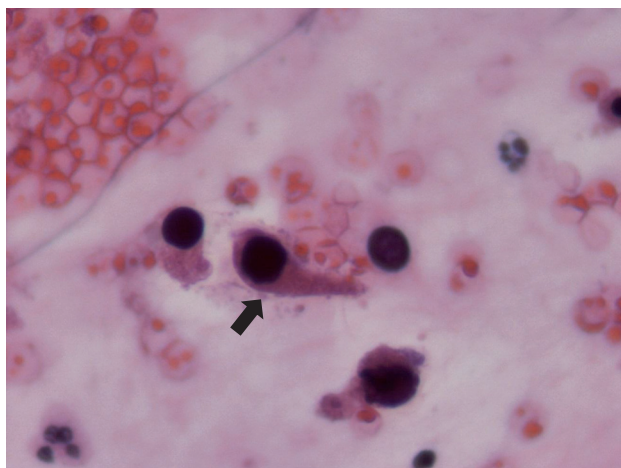
Desde el grupo de trabajo del poliomavirus BK de BANFF, se acaba de publicar un trabajo que, desde el punto de vista histopatológico, propone una nueva clasificación<sup>42</sup> de la gravedad de la nefropatía por el VBK, que viene a renovar las 4 propuestas que existían hasta la fecha desde 2001 hasta 2013 (resumidas en la referencia 43). Este grupo plantea 3 estadios o clases de nefropatía por el VBK: clase 1, como un estadio precoz con pronóstico más favorable, y clases 2 y 3, con peor pronóstico; en la clase 3, la probabilidad de pérdida del injerto es del 50% 2 años después de la biopsia diagnóstica. Esta nueva clasificación se basa en 2 aspectos histológicos: a) la cuantificación de la replicación viral en el epitelio tubular en 3 niveles (1, 2 y 3)

mediante inmunohistoquímica (positividad para SV-40) o inclusiones virales intracelulares, y *b*) el grado de gravedad de la fibrosis intersticial (*score* "ci" de la clasificación de BANFF, grados 1, 2 y 3).

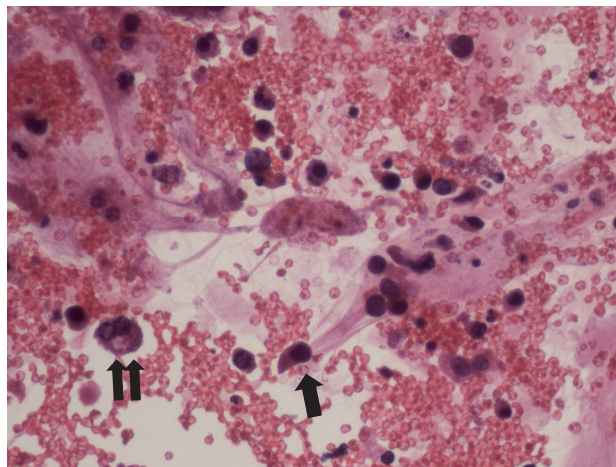
### Técnicas diagnósticas. Monitorización

Ya que las opciones terapéuticas (como se verá más adelante) son muy limitadas, el *screening* y diagnóstico precoz de la infección o reactivación del VBK son fundamentales para establecer medidas dirigidas a evitar el daño histológico y la pérdida de función del injerto renal. El genoma del VBK puede detectarse en orina y en sangre. También pueden detectarse células infectadas con inclusiones virales, detectables bien en orina o bien en muestras de tejido renal o urotelial. Las principales técnicas diagnósticas utilizadas en clínica son:

- *Citología de orina*: análisis al microscopio de sedimento urinario fresco, en el que se pone de manifiesto la presencia de células del epitelio urotelial infectadas por el virus, en forma de núcleos basófilos grandes con inclusiones virales nucleares (figs. 1 y 2). Esta técnica no



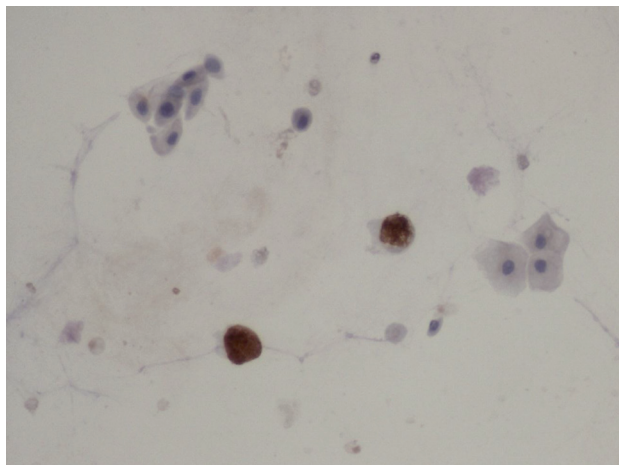
**Figura 1.** Células *decoy* en sedimento urinario acompañadas por hematíes. Núcleos aumentados de tamaño y basófilos, con citoplasma en forma de gota típica en el centro (flecha). Arriba a la derecha, célula polinuclear (p). HE, 600x. Cortesía de la Dra. Rosa Ortega, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.



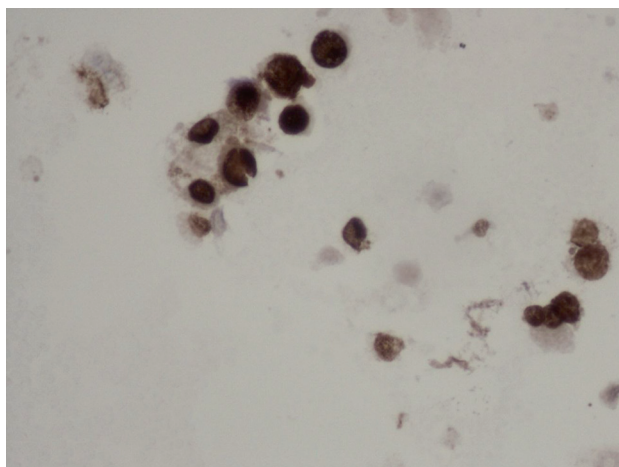
**Figura 2.** Sedimento de orina en paciente con nefropatía por virus BK (VBK). Se observan numerosas células infectadas por VBK (células *decoy*) con núcleos grandes muy basófilos, una de ellas en forma de típica gota (flecha) rodeada de múltiples hematíes, algunos linfocitos. A la izquierda se destaca una célula con doble núcleo (doble flecha). HE, 200x. Cortesía de la Dra. Rosa Ortega, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

permite diferenciar la infección entre el VBK y el virus JC. Cuando se detectan las células infectadas (células *decoy* o señuelos), es signo de infección (alta especificidad, 84%), pero si es negativa no se descarta la infección (baja sensibilidad, 25%). Su valor predictivo positivo es bajo (29%) y el valor predictivo negativo, muy alto (100%)<sup>44</sup>. Como ventajas está su bajo coste y su sencillez para ponerla en práctica. Existe una variante de citología que consiste en teñir las células descamativas en orina para SV-40, con lo que aumenta la sensibilidad y el valor predictivo positivo (figs. 3 y 4)<sup>20</sup>.

- *Viruria*: consiste en la detección del ADN viral presente en la orina mediante amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real. La mayoría de los ensayos de PCR se basan en sondas frente al genotipo I del VBK y, aunque también pueden detectar otros genotipos, son mucho menos sensibles; además existe variabilidad entre diferentes fabricantes de ensayos y no hay un estándar para comparar entre laboratorios<sup>43,45</sup>. La viruria tiene mayor sensibilidad (91-100%) y especificidad (54-94%) que la citología urinaria<sup>15,43,44</sup>, pero es más cara y requiere un laboratorio de microbiología con po-



**Figura 3.** Citología de orina con células decoy en el centro (marrón) junto a células epiteliales, a derecha e izquierda, no infectadas (azul claro). Inmunohistoquímica con SV-40. 600x. Cortesía de la Dra. Rosa Ortega, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.



**Figura 4.** Células positivas para SV-40 en citología de orina, con un molde celular que refleja un muy probable daño tubular, sugestivo de nefropatía por virus BK. A la derecha, célula infectada binucleada y polinucleada. Inmunohistoquímica 600x. Cortesía de la Dra. Rosa Ortega, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

sibilidad para realizar PCR en tiempo real. La mayoría de grupos asume que el punto de corte para considerar una viruria significativa está en  $10^7$  copias<sup>15,43</sup> (evidencia baja).

- **Viremia:** detección en sangre periférica del ADN viral mediante PCR en tiempo real. Las limitaciones descritas para la viruria son las mismas que para la viremia, ya que la técnica es la misma. Tiene una alta sensibilidad y especificidad (el 100 y el 88%, respectivamente), mejor que la citología de las células decoy<sup>44</sup> (evidencia baja/moderada). El punto de corte de viremia para predecir nefropatía por el VBK se ha establecido en  $10^4$  copias<sup>15,43</sup> (evidencia baja).
- **Biopsia renal:** la histología de la nefropatía por el VBK se presenta como necrosis tubular e infiltración celular focal y/o fibrosis, que puede confundirse con rechazo celular agudo. Las células infectadas se detectan por la positividad a la tinción inmunohistoquímica de SV-40, que es un anticuerpo monoclonal frente al antígeno del virus SV-40 (*simian vacuolating virus 40*) que presenta la familia de los poliomavirus y que comparte la glucoproteína VP1 presente también en el VBK (v. “Introducción”). Cuando se detecta positividad frente a SV-40 en tejido, es patognomónico de infección por el VBK<sup>43</sup>. Dado que el infiltrado inflamatorio y la infección por el VBK pueden ser focales y el error de muestreo, aleatorio innato de la biopsia, una biopsia negativa no descarta por completo la nefropatía por el VBK. Por ello se recomienda obtener al menos 2 cilindros de tejido con parte de médula para llegar a un diagnóstico correcto<sup>43</sup>. Debe recordarse que la nefropatía por el VBK puede presentarse junto con un rechazo agudo o crónico, celular o humoral de forma concomitante<sup>43</sup> (evidencia baja).

Se han propuesto diferentes esquemas de monitorización del VBK en el trasplante, que se basan en *screening*, bien mediante viruria o bien mediante viremia<sup>14,25,42-44</sup>. Ambos son válidos para el *screening* de infección por BK (*opinión*). La viruria es el marcador más precoz de la infección activa por BK y es útil para detectar receptores con alto riesgo de desarrollo de viremia y de nefritis por VBK<sup>44</sup>. Su valor predictivo positivo es del 40% (evidencia baja/moderada). La detección de viremia de BK ofrece una mayor sensibilidad y valor predictivo positivo y una mayor área bajo la curva ROC que las células decoy en orina para predecir la nefropatía por BK<sup>29</sup>. Su valor predictivo positivo es superior a la viruria, 50-60%<sup>43,44</sup> (evidencia baja/moderada).

Los defensores de la viruria como test de *screening* se basan en que su aparición precede a la viremia; el VBK en orina puede detectarse de forma transitoria con baja carga viral, cuando la viremia es todavía negativa o muy baja<sup>46</sup>. La carga viral elevada en orina se relaciona con la presencia de viremia, de manera que los pacientes con alto grado de viruria tienen 50 veces más riesgo de tener viremia o nefropatía BK<sup>46</sup>. La presencia de alto grado de viruria (> 25 millones de copias) es un fuerte predictor de infección sistémica por BK, con un área bajo la curva de 0,971 (*evidencia baja*). El tiempo medio de aparición de viremia tras la viruria en el trabajo de Chon et al fue de 35 días<sup>46</sup>.

Otros grupos prefieren la viremia como test de *screening*<sup>43</sup>, por su mejor valor predictivo positivo sobre la viruria y por tener un valor predictivo negativo del 100%. Además se recomienda que los pacientes con viremia positiva tengan un seguimiento estrecho, incluso después de aclarar el virus<sup>15</sup>.

En opinión del panel de expertos, el método de *screening* y monitorización del VBK más adecuado para cada centro dependerá de su disponibilidad diagnóstica (carga viral en sangre, en orina y citología urinaria), recomendándose viruria o viremia (*opinión*).

### Monitorización del virus BK. Algoritmos diagnósticos

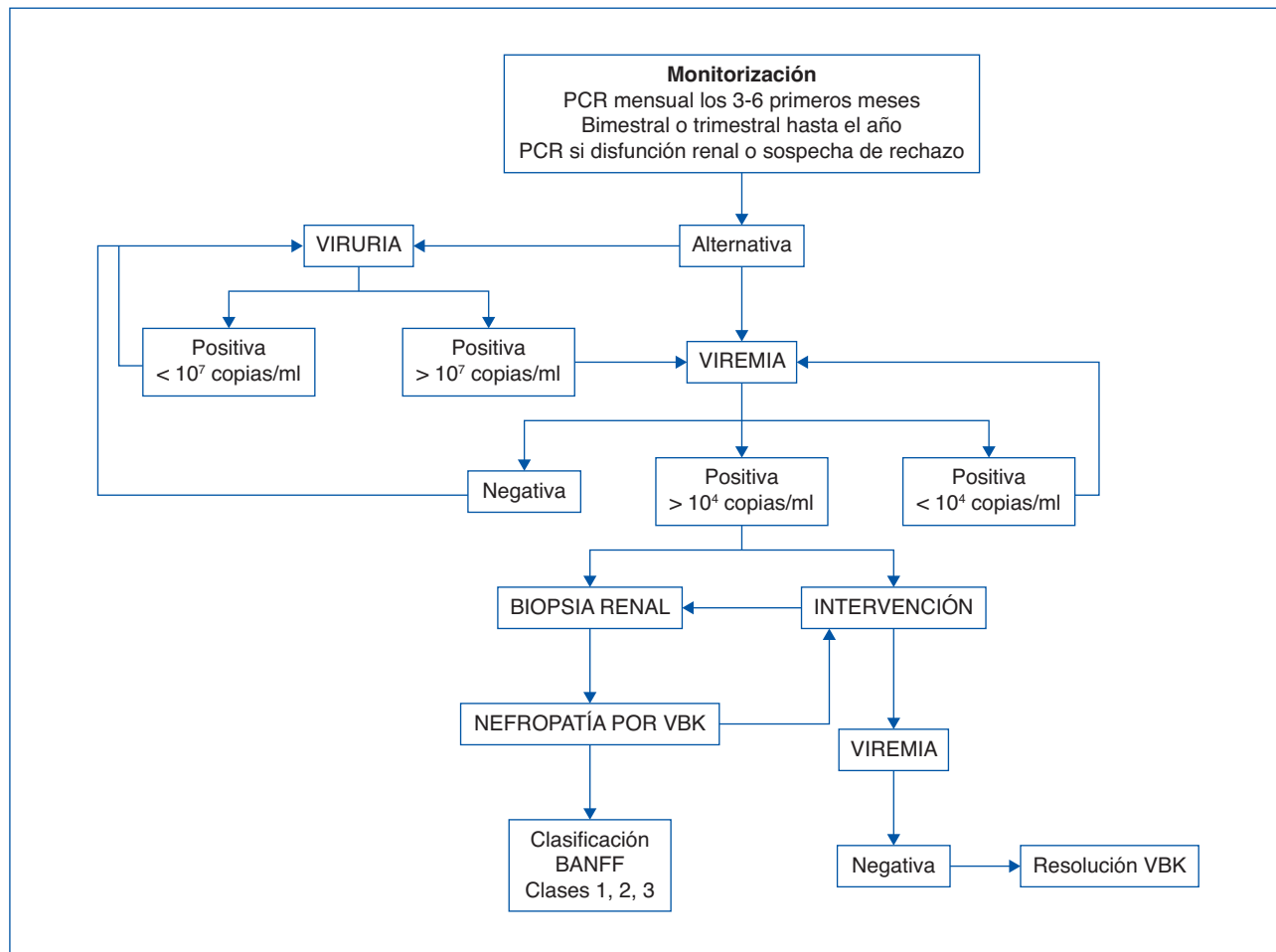
Dado que la mayor incidencia de la infección por el VBK en el trasplante renal ocurre en los primeros meses posttrasplante, se han propuesto diferentes métodos de monitorización y seguimiento de *screening* para la detección precoz del virus. Lo más habitual es una determinación mensual de viruria o viremia durante los primeros meses<sup>3-6</sup>, con espaciado cada 2 o 3 meses hasta el primer año<sup>17,28,42,43,47</sup>. Algunos grupos proponen un seguimiento más allá del primer año (trimestral hasta el segundo año posttrasplante) y posteriormente una determinación anual en caso de disfunción del injerto<sup>28</sup>. Como ya se ha comentado anteriormente, debe realizarse una determinación de viruria o viremia ante una disfunción del injerto por causa no explicada, especialmente después de tratar un rechazo agudo.

*Esquemas y algoritmos.* Se han propuesto diferentes algoritmos diagnósticos y de *screening* para la infección por el VBK en el trasplante renal. Aunque el *screening* puede realizarse mediante viruria o viremia, los 2 algoritmos más difundidos<sup>43,46</sup> coinciden en iniciar la monitorización mediante cuantificación de la carga viral del VBK mediante PCR en orina. En la figura 5, el grupo de expertos propone un algoritmo propio y similar a los descritos: el *screening* puede iniciarse en el período posttrasplante con una determinación mensual de viruria o viremia, que a partir del tercer al sexto mes se puede espaciar con una periodicidad bimensual o trimestral, hasta llegar al primer año de seguimiento posttrasplante. Si después del primer año ocurre un deterioro de la función renal no explicado, también debe cuantificarse la viremia o la viruria. Ante un resultado positivo de viruria > 10<sup>7</sup> copias/ml, debe solicitarse la viremia. Si la viremia es negativa o < 10<sup>4</sup> copias/ml, la probabilidad de que exista nefropatía por BK es baja y debe continuarse con la monitorización de la carga viral en sangre o en orina; si la viremia es > 10<sup>4</sup> copias/ml, la posibilidad de que exista nefropatía por BK es elevada, por lo que, si es posible, está indicada una biopsia renal. Como alternativa a la biopsia se puede reducir la inmunosupresión y continuar con la monitorización de la viremia; si no se negativiza o no mejora la función renal debería hacerse la biopsia, para hacer el diagnóstico histológico y clasificarlo en su gravedad, además de descartar la coexistencia de un rechazo agudo. Una vez diagnosticada la nefropatía por el VBK, se debe reducir la carga inmunosupresora mediante las alternativas propuestas en el apartado siguiente. El seguimiento propuesto tras la biopsia es mediante viremia hasta alcanzar su negativización.

### Tratamiento

La reducción en la inmunosupresión sigue siendo el pilar del tratamiento de la infección por el VBK<sup>17,24,25,28,30,48</sup> (*evidencia baja/moderada*). La disminución de la inmunosupresión reduce la viremia<sup>49</sup> y la viremia alta persistente<sup>17</sup> (*evidencia moderada/alta para esta última*), acelera el aclaramiento del VBK<sup>13,48</sup> y mejora la supervivencia del injerto y del paciente<sup>48</sup>.

La reducción de la inmunosupresión puede realizarse de forma diversa: bien reduciendo la dosis de los inmunosu-



**Figura 5.** Algoritmo para la monitorización de la infección por virus BK (VBK) en el trasplante renal. PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

presores, bien suspendiendo alguno de los fármacos, bien sustituyendo unos inmunosupresores por otros.

En un estudio retrospectivo unicéntrico europeo, en pacientes con viruria elevada para el VBK, se muestra que la reducción de la dosis de inmunosupresores supuso una mejor supervivencia del paciente y del injerto comparada con los que se les mantuvo el tratamiento inmunosupresor, a pesar de que presentaban viruria más baja<sup>28</sup> (evidencia baja).

Un estudio observacional retrospectivo en pacientes con nefropatía por el VBK mostró que la retirada de un inmunosupresor (micofenolato o inhibidor de la calcineurina) en pacientes con triple terapia de mantenimiento fue más beneficiosa que reducir la dosis de estos, pero sin retirar ninguno<sup>30</sup> (evidencia baja). En este estudio, la mayoría de

los pacientes que tras la suspensión se mantuvieron con un esquema basado en prednisona y sirolimus tuvo los mejores resultados, pero el tamaño muestral fue muy pequeño y con múltiples factores de confusión.

De entre los inhibidores de la calcineurina, la CsA se asocia con menor infección; es la que menos incidencia tiene de viruria, similar a la de los imTOR<sup>13,32</sup>. Precisamente, una de las alternativas para el control de la infección por el VBK consiste en sustituir tacrolimus por CsA<sup>13,24,30,32,44,48</sup>; el tratamiento o la conversión a prednisona y CsA se asocia con una menor tasa de replicación por el VBK y un aclaramiento más rápido del VBK<sup>13,48</sup> (evidencia moderada/alta). En un estudio multicéntrico, aleatorizado y prospectivo en 682 pacientes tratados con basiliximab, la combinación de esteroides, CsA y micofenolato resultó en menor tasa

de viremia y menor carga viral en sangre que en los pacientes tratados con tacrolimus en lugar de CsA<sup>32</sup>.

En cuanto al papel del micofenolato, ya se comentó en el apartado de “Factores de riesgo” que apenas hay estudios sobre su papel en la infección por el VBK de forma aislada. Entre ellos, en un estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado, el tratamiento dual con la combinación de prednisona y micofenolato sódico se asoció con una alta tasa de viruria (46%) comparado con prednisona + CsA (15,9%) o prednisona + everolimus (19,8%). La tasa de viremia por el VBK en el grupo tratado con micofenolato fue del 7,7%, con CsA, del 4,5% y con everolimus, del 3,2%; sin embargo, estas diferencias no fueron significativas. De los 224 pacientes del estudio, solo 3 desarrollaron nefropatía por BK, todos ellos del grupo de combinación de micofenolato y prednisona<sup>13</sup>. Por tanto, el micofenolato en terapia combinada con esteroides sin inhibidores de la calcineurina es una estrategia de alto riesgo para la infección por el VBK.

Las dosis elevadas de esteroides (más de 2 g i.v.) se asocian a una mayor carga viral en sangre en los 30 días posteriores a estas<sup>50</sup>. Sin embargo, no se dispone de estudios dirigidos a valorar el efecto de los esteroides de mantenimiento.

En cuanto a los imTOR y su papel en la infección por el VBK existen datos controvertidos. Algunos estudios muestran efecto beneficioso, mientras que otros no encuentran diferencias. Así:

- En un estudio retrospectivo, unicéntrico no aleatorizado, la conversión de tacrolimus a sirolimus a los 3 meses del trasplante se correlacionó con una menor incidencia de viremia por BK<sup>49</sup> (*evidencia baja*).
- Un trabajo observacional de una serie de casos muy limitada en receptores ABO incompatibles sugiere que el uso de everolimus podría reducir la replicación del VBK en sangre<sup>51</sup> (*evidencia muy baja*).
- Sin embargo, en un metaanálisis reciente no se encuentra diferencia en la incidencia de infección por el BKV entre regímenes basados en imTOR (solo o con dosis reducidas de inhibidores de la calcineurina) y regímenes basados en inhibidores de calcineurina a dosis habitual<sup>52</sup>. A pesar de que el metaanálisis tiene un alto nivel de recomendación, el estudio tiene una potencia limitada por

la escasez de evidencias disponibles para su análisis (*evidencia moderada/alta*).

- En otra revisión no sistemática, los autores recomiendan una estrategia de reducción drástica de la dosis de inhibidores de calcineurina y/o micofenolato o bien la sustitución de micofenolato por everolimus y utilizar dosis bajas de inhibidores de calcineurina<sup>53</sup>. Destacan la necesidad de realizar ensayos clínicos controlados y aleatorizados que confirmen esta estrategia (*evidencia baja*).
- Respondiendo a la necesidad del punto anterior, muy recientemente se han publicado los resultados del estudio TRANSFORM, aleatorizado y controlado con más de 2.000 pacientes, en el que se demuestra una menor tasa de viremia BK (4,3% frente a 8%) en pacientes con terapia de mantenimiento basada en everolimus asociado a tacrolimus (con minimización de dosis) comparados con los tratados con la terapia estándar tacrolimus asociado a micofenolato<sup>54</sup> (*evidencia moderada*).

Por tanto, la conversión de un régimen de mantenimiento basado en tacrolimus a otro basado en imTOR es posible que sea una estrategia adecuada para el control del VBK, pero faltan estudios que confirmen inequívocamente la eficacia de esta combinación.

## Agentes terapéuticos para el virus BK

Además de la reducción de la intensidad de la inmunosupresión para el tratamiento de la infección por el VBK, se han empleado diferentes fármacos con actividad antibiótica, como quinolonas o antivirales como cidofovir o leflunomida, así como inmunoglobulinas i.v. inespecíficas, como terapia adyuvante. Sin embargo, ningún antiviral ha mostrado hasta la fecha una evidencia alta de eficacia clínica frente al virus.

Con unos prometedores inicios, en los que las quinolonas mostraron capacidad de inhibir la replicación de ADN del VBK in vitro<sup>55</sup>, y algunos estudios clínicos observacionales con resultados positivos, un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo no fue capaz de demostrar que 1 mes de tratamiento con levofloxacino mejorase la carga viral del VBK ni mejorase la función del injerto renal<sup>56</sup> (*evidencia alta*). Estos datos se han confir-

mado posteriormente en un metaanálisis que demostró que el uso de profilaxis con fluoroquinolonas no es efectivo en la prevención de viremia BK en receptores de trasplante renal, y no reduce la incidencia de nefritis por BK ni las pérdidas de injerto<sup>20</sup> (*evidencia moderada/alta*)<sup>57</sup>.

No se ha demostrado un claro beneficio con cidofovir. Este fármaco se administra vía i.v., con una dosis de carga de 1 mg/kg de peso y de mantenimiento de 0,5 mg/kg cada 2 semanas. En un estudio retrospectivo en el que se utilizó cidofovir como terapia adyuvante a la reducción de la inmunosupresión, la tasa de aclaramiento viral fue similar entre los pacientes con cidofovir que sin él<sup>58</sup> (*evidencia baja*). Sin embargo, el brincidofovir, la formulación lipídica de cidofovir que tiene una menor nefrotoxicidad y puede administrarse por vía oral, ha demostrado in vitro capacidad para inhibir la replicación del VBK en células epiteliales humanas<sup>59</sup>, y está en fase de investigación clínica para el tratamiento de infecciones por virus de doble cadena de ADN (CMV, adenovirus, viruela, poliovirus). Se ha comunicado su eficacia en un caso clínico de nefropatía por el VBK en un trasplante de médula ósea<sup>60</sup>. Varios ensayos clínicos están en marcha con este fármaco, que todavía no está autorizado para el uso clínico (*evidencia baja*).

Se ha sugerido el posible efecto beneficioso de leflunomida<sup>61</sup> como adyuvante de la reducción de la inmunosupresión en la infección por el VBK. En algunos centros se usa como sustituto del micofenolato<sup>48</sup>. La leflunomida es un fármaco inmunosupresor aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide, y su metabolito activo (A771726) ha mostrado actividad antiviral. Su principal limitación en la clínica es la hepatotoxicidad. Los datos clínicos disponibles con leflunomida son muy limitados: los estudios publicados sobre su eficacia son de series muy cortas y sin grupo control, retrospectivos<sup>61,62</sup>, y que requieren dosis elevadas y con una alta tasa de efectos adversos<sup>62</sup>, mientras que otros estudios no han demostrado efecto beneficioso de leflunomida comparada con un grupo control de reducción de inmunosupresión<sup>63</sup> (*evidencia baja*).

Las inmunoglobulinas i.v. (IGIV) se han utilizado con cierta eficacia en el tratamiento adyuvante del VBK junto con la reducción de la inmunosupresión. Las inmunoglobulinas comerciales contienen anticuerpos capaces de neutralizar la

mayor parte de los genotipos del VBK<sup>64</sup>. En un estudio unicéntrico, retrospectivo y controlado, el grupo de pacientes con nefropatía por el VBK tratados con IGIV aclaró la viremia 3,7 veces más que el grupo control y mostró una resolución de la viremia más rápida y eficaz (77%) que el grupo control (33%)<sup>48</sup>. Aunque se perdieron menos injertos entre los pacientes tratados con IGIV (27%) que en el grupo control (54%), no se alcanzó significación estadística. La dosis de IGIV en este estudio fue 100 mg/kg semanales durante 10 semanas (dosis acumulada total de 1 g/kg). Como limitación importante, en el estudio se utilizaron otras estrategias de reducción de la inmunosupresión y terapias alternativas (cidofovir, leflunomida, sirolimus, etc.) en ambos grupos de pacientes. En definitiva, el tratamiento combinado con IGIV adyuvante fue más eficaz en la disminución del VBK en sangre y tejidos, en comparación con la terapia convencional (reducción de tacrolimus o conversión a CsA, reducción de micofenolato mofetilo o conversión a leflunomida, reducción de prednisona, uso de ciprofloxacino o cidofovir)<sup>48</sup>. Sin embargo, se requieren estudios prospectivos controlados y con mayor número de pacientes para establecer una clara indicación del uso de IGIV para la nefropatía por el VBK (*evidencia baja/moderada*).

Como resumen de las diferentes estrategias disponibles para el abordaje y tratamiento de la infección por el VBK, en la tabla 2 se describen las principales medidas propuestas.

**Tabla 2.** Estrategias posibles para reducir el nivel de inmunosupresión ante la infección por BK\* (*opinión del panel de expertos*):

- Reducir dosis de micofenolato/retirada de micofenolato
- Reducir dosis de tacrolimus
- Cambio de tacrolimus a CsA
- Sustituir inhibidor de calcineurina por imTOR
- Asociar leflunomida
- Asociar inmunoglobulinas i.v.
- Usar combinación everolimus + tacrolimus (minimización)

CsA: ciclosporina A; imTOR: inhibidores del ligando de la rapamicina en los mamíferos (*mammalian target of rapamycin*); i.v.: intravenosas.

\* Se individualizará cada caso en función del riesgo inmunológico y de la gravedad de la infección por BK.

## Prevención

Si las evidencias disponibles para el tratamiento del VBK ya son de por sí limitadas, las evidencias de estrategias de prevención son más escasas aún. No existe una evidencia clara sobre el beneficio de ninguna de las estrategias analizadas para la prevención de la infección frente al VBK<sup>65,66</sup> (*revisión*). A diferencia de lo que ocurre con el CMV, en la actualidad no se dispone de protocolos de profilaxis para el VBK. Se ha intentado el tratamiento profiláctico con quinolonas (ciprofloxacino, gatifloxacino y levofloxacino) vía oral entre 10 días y 3 meses postrasplante, con resultados muy limitados y, en general, sin éxito, bien como tratamiento<sup>56</sup>, bien como profilaxis<sup>67</sup> (*evidencia alta*). El estudio de Knoll et al, además de demostrar que la profilaxis con levofloxacino 500 mg al día durante 3 meses después del trasplante no previno la viruria por BK, reflejó un incremento significativo del riesgo de infecciones de gérmenes resistentes a quinolonas y mayor tasa de tendinitis (aunque no significativa) en el grupo tratado con levofloxacino<sup>67</sup>.

Una estrategia alternativa de prevención de la infección por el VBK es la utilización de esquemas inmunosupresores que hayan mostrado respuesta positiva frente al virus. En este sentido, los resultados preliminares del estudio TRANSFORM, anteriormente comentados, muestran una menor tasa de viremia BK en los esquemas inmunosupresores basados en everolimus + tacrolimus con minimización comparados con tacrolimus + micofenolato a dosis estándar<sup>54</sup>. El empleo de esquemas inmunosupresores con suficiente potencia para evitar el rechazo, pero con capacidad de limitar la replicación viral, es la estrategia más realista disponible en la actualidad para la profilaxis de la infección por el VBK. En cualquier caso se necesitan estudios con alta evidencia que confirmen estas medidas profilácticas.

La otra estrategia de prevención del VBK es la vacunación. Ya se ha destacado la importancia de la inmunidad celular en la respuesta a la infección viral del BK, y el uso de péptidos virales como inductores de la inmunidad celular frente al VBK está en estudio en este momento<sup>67</sup>. Sin embargo, al igual que ocurre con el CMV, hoy en día no se dispone de ninguna vacuna eficaz frente al VBK.

## Retrasplante en pacientes con nefropatía previa por el virus BK

Una de las cuestiones que surgen es si los pacientes que han perdido un injerto por nefropatía del VBK pueden trasplantarse de nuevo o necesitan un período de aclaramiento del virus.

En un análisis retrospectivo de la base de datos norteamericana OPTN<sup>68</sup>, se describe una cohorte de 126 pacientes que perdieron el injerto por el VBK (o contribuyó a su pérdida) y fueron trasplantados de nuevo posteriormente en un tiempo medio (mediana) de 314 días. En este estudio no se disponía del dato de nefrectomía previa del injerto inicial. De todos los retrasplantes, el 17,5% precisó tratamiento por el VBK, y se perdió solo un injerto por recidiva de la nefropatía por el VBK. La supervivencia del injerto y del paciente al año (el 95,5 y el 98,5%, respectivamente) y a los 3 años (el 93,6 y el 98,5%, respectivamente) fue excelente. Desgraciadamente, en este estudio se desconoce el estatus de viruria o viremia de los pacientes retrasplantados.

Entre los reducidos casos publicados de retrasplante anticipado en pacientes con nefropatía por el VBK, en la mayoría de ellos se ha realizado nefrectomía del primer injerto en el mismo acto del retrasplante; sin embargo, también se ha descrito el retrasplante anticipado sin necesidad de realizar nefrectomía del primer injerto en una paciente cuya viremia se había negativizado<sup>69</sup>.

Se han descrito casos aislados de retrasplante renal exitoso en pacientes con viremias positivas, previa nefrectomía del injerto —en el momento del retrasplante— o sin ella<sup>70</sup> (*evidencia muy baja*). Esta estrategia puede ser útil en pacientes en los que no es posible retirar la inmunosupresión antes del siguiente trasplante renal (como en el caso de trasplantes combinados con otros órganos sólidos funcionantes).

Con las evidencias disponibles, se puede afirmar que el retrasplante es posible en casos de pérdida del primer injerto por nefropatía por el VBK. Las dudas surgen sobre el momento óptimo del retrasplante, el esquema inmunosupresor más adecuado y la necesidad o no de nefrectomía previa. Es recomendable que se espere a que la viremia se haga negativa antes de retrasplantar otro riñón<sup>71</sup>. Puede va-

lorarse realizar la nefrectomía del injerto previo, pero ello no previene la recurrencia ni parece necesario (*evidencia muy baja/baja*).

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses potencial relacionado con los contenidos de este artículo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ambalathingal GR, Francis RS, Smyth MJ, Smith C, Khanna R. BK Polyomavirus: Clinical Aspects, Immune Regulation, and Emerging Therapies. *Clin Microbiol Rev*. 2017;30:503-28.
- Knowles WA. Discovery and epidemiology of the human polyomaviruses BK virus (BKV) and JC virus (JCV). *Adv Exp Med Biol*. 2006;577:19-45.
- Gardner SD, Field AM, Coleman DV, Hulme B. New human papovavirus (B.K.) isolated from urine after renal transplantation. *Lancet*. 1971;1:1253-7.
- Eash S, Querbes W, Atwood WJ. Infection of Vero cells by BK virus is dependent on caveolae. *J Virol*. 2004;78:11583-90.
- Womer KL, Huang Y, Herren H, Dibadj K, Peng R, Murawski M, et al. Dendritic cell deficiency associated with development of BK viremia and nephropathy in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2010;89:115-23.
- Ribeiro A, Wornle M, Motamedi N, Anders HJ, Grone EF, Nitschko H, et al. Activation of innate immune defense mechanisms contributes to polyomavirus BK-associated nephropathy. *Kidney Int*. 2012;81:100-1.
- Egli A, Infanti L, Dumoulin A, Buser A, Samaridis J, Stebler C, et al. Prevalence of polyomavirus BK and JC infection and replication in 400 healthy blood donors. *J Infect Dis*. 2009;199:837-46.
- Solis M, Velay A, Porcher R, Domingo-Calap P, Soulier E, Joly M, et al. Neutralizing Antibody-Mediated Response and Risk of BK Virus-Associated Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29:326-34.
- Pastrana DV, Brennan DC, Çuburu N, Storch GA, Viscidi RP, Randhawa PS, et al. Neutralization Serotyping of BK Polyomavirus Infection in Kidney Transplant Recipients. *PLoS Pathog*. 2012;8:e1002650.
- Kuppachi S, Kaur D, Holanda DG, Thomas CP. BK polyoma virus infection and renal disease in non-renal solid organ transplantation. *Clin Kidney J*. 2016;9:310-8.
- Dropulich LK, Jones RJ. Polyomavirus BK infection in blood and marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41:11-8.
- Abend JR, Changala M, Sathe A, Casey F, Kistler A, Chandran S, et al. Correlation of BK Virus Neutralizing Serostatus With the Incidence of BK Viremia in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*. 2017;101:1495-505.
- Van Doesum WB, Gard L, Bemelman FJ, De Fijter JW, Homan van der Heide JJ, Niesters HG, et al. Incidence and outcome of BK polyomavirus infection in a multicenter randomized controlled trial with renal transplant patients receiving cyclosporine-, mycophenolate sodium-, or everolimus-based low-dose immunosuppressive therapy. *Transpl Infect Dis*. 2017;19:e12687.
- Babel N, Fendt J, Karaivanov S, Bold G, Arnold S, Sefrin A, et al. Sustained BK viruria as an early marker for the development of BKV-associated nephropathy: analysis of 4128 urine and serum samples. *Transplantation*. 2009;88:89-95.
- Boan P, Hewison C, Swaminathan R, Irish A, Warr K, Sinniah R, et al. Optimal use of plasma and urine BK viral loads for screening and predicting BK nephropathy. *BMC Infect Dis*. 2016;16:342.
- Chon WJ, Aggarwal N, Kocherginsky M, Kane B, Sutor J, Josephson MA. High-level viruria as a screening tool for BK virus nephropathy in renal transplant recipients. *Kidney Res Clin Pract*. 2016;35:176-81.
- Elfadawy N, Flechner SM, Schold JD, Srinivas TR, Poggio E, Fatica R, et al. Transient versus persistent BK viremia and long-term outcomes after kidney and kidney-pancreas transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:553-61.
- Wunderink HF, Van der Meijden E, Van der Blij-de Brouwer CS, Mallat MJ, Haasnoot GW, Van Zwet EW, et al. Pretransplantation Donor-Recipient Pair Seroreactivity Against BK Polyomavirus Predicts Viremia and Nephropathy After Kidney Transplantation. *Am J Transplant*. 2017;17:161-72.
- Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Chaudhry MR, Ugarte R, Mavanur M, Thomas B, et al. Histological evolution of BK virus associated nephropathy: Importance of integrating clinical and pathological findings. *Am J Transplant*. 2017;17:2078-91.
- Nankivell BJ, Renthawa J, Jeoffreys N, Kable K, O'Connell PJ, Chapman JR, et al. Clinical Utility of Urinary Cytology to Detect BK Viral Nephropathy. *Transplantation*. 2015;99:1715-22.
- Mathew JC, Holanda DG, Figanbaum TL, Fraer M, Thomas CP. Late-onset BK viral nephropathy in a kidney transplant recipient. *Transplant Proc*. 2014;46:2386-90.
- Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Hirsch HH, Wali R, Crowder C, Nogueira J, et al. Histological patterns of polyomavirus nephro-

- pathy: correlation with graft outcome and viral load. *Am J Transplant*. 2004;4:2082-92.
23. Randhawa P, Ho A, Shapiro R, Vats A, Swalsky P, Finkelstein S, et al. Correlates of quantitative measurement of BK polyomavirus (BKV) DNA with clinical course of BKV infection in renal transplant patients. *J Clin Microbiol*. 2004;42:1176-80.
  24. Schachtner T, Babel N, Reinke P. Different risk factor profiles distinguish early-onset from late-onset BKV-replication. *Transpl Int*. 2015;28:1081-91.
  25. Sharma R, Tzetzio S, Patel S, Zachariah M, Sharma S, Melendy T. BK Virus in Kidney Transplant: Current Concepts, Recent Advances, and Future Directions. *Exp Clin Transplant*. 2016;14:377-84.
  26. Sawinski D, Forde KA, Trofe-Clark J, Patel P, Olivera B, Goral S, et al. Persistent BK viremia does not increase intermediate-term graft loss but is associated with de novo donor-specific antibodies. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26:966-75.
  27. Thangaraju S, Gill J, Wright A, Dong J, Rose C, Gill J. Risk Factors for BK Polyoma Virus Treatment and Association of Treatment With Kidney Transplant Failure: Insights From a Paired Kidney Analysis. *Transplantation*. 2016;100:854-61.
  28. Broeders EN, Hamade A, El Mountahi F, Racapé J, Hougardy J-M, Le Moine A, et al. Preemptive reduction of immunosuppression upon high urinary polyomavirus loads improves patient survival without affecting kidney graft function. *Transpl Infect Dis*. 2016;18:872-80.
  29. Dharnidharka VR, Cherikh WS, Abbott KC. An OPTN analysis of national registry data on treatment of BK virus allograft nephropathy in the United States. *Transplantation*. 2009;87:1019-26.
  30. Weiss AS, Gralla J, Chan L, Klem P, Wiseman AC. Aggressive immunosuppression minimization reduces graft loss following diagnosis of BK virus-associated nephropathy: a comparison of two reduction strategies. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:1812-9.
  31. Toyoda M, Shin BH, Ge S, Mirocha J, Thomas D, Chu M, et al. Impact of Desensitization on Antiviral Immunity in HLA-Sensitized Kidney Transplant Recipients. *J Immunol Res*. 2017;2017:5672523.
  32. Hirsch HH, Vincenti F, Friman S, Tuncer M, Citterio F, Wiecek A, et al. Polyomavirus BK replication in de novo kidney transplant patients receiving tacrolimus or cyclosporine: a prospective, randomized, multicenter study. *Am J Transplant*. 2013;13:136-45.
  33. Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, Passweg J, Klimkait T, Mihatsch MJ, et al. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. *N Engl J Med*. 2002;347:488-96.
  34. Thölking G, Schmidt C, Koch R, Schuette-Nuetgen K, Pabst D, Wolters H, et al. Influence of tacrolimus metabolism rate on BKV infection after kidney transplantation. *Sci Rep*. 2016;6:32273.
  35. Schaenman JM, Korin Y, Sidwell T, Kandarian F, Harre N, Gjertson D, et al. Increased Frequency of BK Virus-Specific Polyfunctional CD8+ T Cells Predict Successful Control of BK Viremia After Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2017;101:1479-87.
  36. Schachtner T, Stein M, Babel N, Reinke P. The Loss of BKV-specific Immunity From Pretransplantation to Posttransplantation Identifies Kidney Transplant Recipients at Increased Risk of BKV Replication. *Am J Transplant*. 2015;15:2159-69.
  37. Weist BJ, Wehler P, El Ahmad L, Schmueck-Henneresse M, Millward JM, Nienen M, et al. A revised strategy for monitoring BKV-specific cellular immunity in kidney transplant patients. *Kidney Int*. 2015;88:1293-303.
  38. Papadimitriou JC, Randhawa P, Rinaldo CH, Drachenberg CB, Alexiev B, Hirsch HH. BK Polyomavirus Infection and Renourinary Tumorigenesis. *Am J Transplant*. 2016;16:398-406.
  39. Liu S, Chaudhry MR, Berrebi AA, Papadimitriou JC, Drachenberg CB, Haririan A, et al. Polyomavirus Replication and Smoking Are Independent Risk Factors for Bladder Cancer After Renal Transplantation. *Transplantation*. 2017;101:1488-94.
  40. Gupta G, Kuppachi S, Kalil RS, Buck CB, Lynch CF, Engels EA. Treatment for presumed BK polyomavirus nephropathy and risk of urinary tract cancers among kidney transplant recipients in the United States. *Am J Transplant*. 2018;18:245-52.
  41. Nankivell BJ, Renhawa J, Sharma RN, Kable K, O'Connell PJ, Chapman JR. BK Virus Nephropathy: Histological Evolution by Sequential Pathology. *Am J Transplant*. 2017;17:2065-77.
  42. Nickeleit V, Singh HK, Randhawa P, Drachenberg CB, Bhatnagar R, Bracamonte E, et al; Banff Working Group on Polyomavirus Nephropathy. The Banff Working Group Classification of Definitive Polyomavirus Nephropathy: Morphologic Definitions and Clinical Correlations. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29:680-93.
  43. Sawinski D, Goral S. BK virus infection: an update on diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:209-17.
  44. Babel N, Fendt J, Karaivanov S, Bold G, Arnold S, Sefrin A, et al. Sustained BK viremia as an early marker for the development of BKV-associated nephropathy: analysis of 4128 urine and serum samples. *Transplantation*. 2009;88:89-95.
  45. Hoffman NG, Cook L, Atienza E, Limaye AP, Jerome KR. Marked variability of BK virus load measurement using quantitative real time PCR among commonly used assays. *J Clin Microbiol*. 2008;46:2671-80.
  46. Chon WJ, Aggarwal N, Kocherginsky M, Kane B, Sutor J, Josephson MA. High-level viremia as a screening tool for BK virus nephropathy in renal transplant recipients. *Kidney Res Clin Pract*. 2016;35:176-81.

47. Hirsch HH, Randhawa P; AST Infectious Diseases Community of Practice. BK Polyomavirus in Solid Organ Transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13:179-88.
48. Kable K, Davies CD, O'connell PJ, Chapman JR, Nankivell BJ. Clearance of BK Virus Nephropathy by Combination Antiviral Therapy With Intravenous Immunoglobulin. *Transplant Direct*. 2017;3:e142.
49. Tohme FA, Kalil RS, Thomas CP. Conversion to a sirolimus-based regimen is associated with lower incidence of BK viremia in low-risk kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2015;17:66-72.
50. Kim H, Yu H, Baek CH, Han DJ, Park SK. High-dose steroid therapy in BK viremia adversely affected the long-term graft function after kidney transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2016;18:844-9.
51. Belliere J, Kamar N, Mengelle C, Allal A, Sallusto F, Doumerc N, et al. Pilot conversion trial from mycophenolic acid to everolimus in ABO-incompatible kidney-transplant recipients with BK viruria and/or viremia. *Transpl Int*. 2016;29:315-22.
52. Mallat SG, Tanios BY, Itani HS, Lotfi T, McMullan C, Gabardi S, et al. CMV and BKPyV Infections in Renal Transplant Recipients Receiving an mTOR Inhibitor-Based Regimen Versus a CNI-Based Regimen: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12:1321-36.
53. Jouve T, Rostaing L, Malvezzi P. Place of mTOR inhibitors in management of BKV infection after kidney transplantation. *J Nephrol*. 2016;5:1-7.
54. Pascual J, Berger SP, Witzke O, Tedesco H, Mulgaonkar S, Qazi Y, et al. Everolimus with Reduced Calcineurin Inhibitor Exposure in Renal Transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(7):1979-91.
55. Sharma BN, Li R, Bernhoff E, Gutteberg TJ, Rinaldo CH. Fluoroquinolones inhibit human polyomavirus BK (BKV) replication in primary human kidney cells. *Antiviral Res*. 2011;92:115-23.
56. Lee BT, Gabardi S, Grafals M, Hofmann RM, Akalin E, Aljanabi A, et al. Efficacy of levofloxacin in the treatment of BK viremia: a multicenter, double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:583-9.
57. Song TR, Rao ZS, Qiu Y, Liu JP, Huang ZL, Wang XD, et al. Fluoroquinolone prophylaxis in preventing BK polyomavirus infection after renal transplant: A systematic review and meta-analysis. *Kaohsiung J Med Sci*. 2016;32:152-9.
58. Kuten SA, Patel SJ, Knight RJ, Gaber LW, DeVos JM, Gaber AO. Observations on the use of cidofovir for BK virus infection in renal transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2014;16:975-83.
59. Tylden GD, Hirsch HH, Rinaldo CH. Brincidofovir (CMX001) inhibits BK polyomavirus replication in primary human urothelial cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59:3306-16.
60. Papanicolaou GA, Lee YJ, Young JW, Seshan SV, Boruchov AM, Chittick G, et al. Brincidofovir for polyomavirus-associated nephropathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Kidney Dis*. 2015;65:780-4.
61. Williams JW, Javadi B, Kadambi PV, Gillen D, Harland R, Thistlewaite JR, et al. 2005. Leflunomide for polyomavirus type BK nephropathy. *N Engl J Med*. 2005;352:1157-8.
62. Nesselhauf N, Strutt J, Bastani B. Evaluation of leflunomide for the treatment of BK viremia and biopsy proven BK nephropathy; a single center experience. *J Nephrol*. 2016;5:34-7.
63. Krisl JC, Taber DJ, Pilch N, Chavin K, Bratton C, Thomas B, et al. Leflunomide efficacy and pharmacodynamics for the treatment of BK viral infection. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7:1003-9.
64. Randhawa P, Pastrana DV, Zeng G, Huang Y, Shapiro R, Sood P, et al. Commercially available immunoglobulins contain virus neutralizing antibodies against all major genotypes of polyomavirus BK. *Am J Transplant*. 2015;15:1014-20.
65. Wright AJ, Gill JS. Strategies to prevent BK virus infection in kidney transplant recipients. *Curr Opin Infect Dis*. 2016;29:353-8.
66. Barth H, Solis M, Lepiller Q, Sueur C, Soulier E, Caillard S, et al. 45 years after the discovery of human polyomaviruses BK and JC: Time to speed up the understanding of associated diseases and treatment approaches. *Crit Rev Microbiol*. 2017;43:178-95.
67. Knoll GA, Humar A, Fergusson D, Johnston O, House AA, Kim SJ, et al. Levofloxacin for BK virus prophylaxis following kidney transplantation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:2106-14.
68. Dharnidharka VR, Cherikh WS, Neff R, Cheng Y, Abbott KC. Retransplantation after BK virus nephropathy in prior kidney transplant: an OPTN database analysis. *Am J Transplant*. 2010;10:1312-5.
69. Cooper JE, Huskey J, Chan L, Wiseman AC. Preemptive retransplant for BK virus nephropathy without concurrent transplant nephrectomy. *Transplantation*. 2010;90:331-2.
70. Huang J, Danovitch G, Pham PT, Bunnapradist S, Huang E. Kidney retransplantation for BK virus nephropathy with active viremia without allograft nephrectomy. *J Nephrol*. 2015;28:773-7.
71. Jamboti JS. BK virus nephropathy in renal transplant recipients. *Nephrology (Carlton)*. 2016;21:647-54.

# Infecciones multirresistentes en el trasplante renal

Frederic Cofán Pujol<sup>1</sup>, Leónidas Luis Cruzado Vega<sup>2</sup>, Pedro Errasti<sup>3</sup>,  
María Pilar Fraile Gómez<sup>4</sup>, Núria Garra<sup>5</sup>, Francisco Manuel González Roncero<sup>6</sup>,  
Carmen de Gracia Guindo<sup>7</sup>, Luisa Jimeno<sup>8</sup>, María Ovidia López Oliva<sup>9</sup>,  
Álvaro Molina Ordás<sup>10</sup>, Natalia Polanco<sup>11</sup>, David Ramos Escorihuela<sup>12</sup>,  
Rosa Sánchez Hernández<sup>13</sup>, Joana Sellarès<sup>14</sup>, Núria Serra Cabañas<sup>15</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona

<sup>2</sup> Servicio de Nefrología, Hospital General Universitario de Elche, Elche, Alicante

<sup>3</sup> Servicio de Nefrología, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona

<sup>4</sup> Servicio de Nefrología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca

<sup>5</sup> Servicio de Nefrología, Centre Hospitalari Althaia-Manresa, Manresa, Barcelona

<sup>6</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla

<sup>7</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves (CHUG), Granada

<sup>8</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia

<sup>9</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario La Paz, Madrid

<sup>10</sup> Servicio de Nefrología, Complejo Asistencial de Segovia, Segovia

<sup>11</sup> Servicio de Nefrología, Hospital 12 de Octubre, Madrid

<sup>12</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia

<sup>13</sup> Servicio de Nefrología, Hospital General de Villalba, Collado Villalba, Madrid

<sup>14</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario General Vall d'Hebron, Barcelona

<sup>15</sup> Servicio de Nefrología, Fundació Puigvert, Barcelona

Nefrologia Sup Ext 2018;9(2):67-81

## INFECCIONES BACTERIANAS

### Introducción y definiciones

A pesar del avance en la calidad y esperanza de vida del paciente portador de trasplante de órgano sólido (TOS), las infecciones, especialmente las causadas por bacterias multirresistentes (MR), amenazan la progresión de los avances conseguidos<sup>1</sup>.

La infección es la segunda causa de muerte en el TOS, y causa aproximadamente el 18% de los fallecimientos. En el trasplante renal (TR), la prevalencia de infecciones por

bacterias MR en el período postrasplante es del 14%, y es más frecuente en los primeros meses pos-TR. Estas infecciones disminuyen de forma directa la supervivencia del injerto y del paciente<sup>2-6</sup>.

Ante el aumento progresivo en la incidencia de estas infecciones, se han establecido unas definiciones según el grado de resistencia a los diferentes antibióticos dependiendo del tipo de bacteria<sup>1,6</sup>:

- MR: resistencia a uno o más agentes en 3 o más categorías antimicrobianas activas frente a las bacterias aisladas (*Staphylococcus aureus* se define MR si es resistente a meticilina).
- Extremadamente resistente (XR): susceptibilidad a no más de 2 clases de antimicrobianos activos frente a las bacterias aisladas.
- Panresistencia: ausencia de susceptibilidad a todos los agentes antimicrobianos activos frente a las bacterias aisladas.

---

**Correspondencia:** Natalia Polanco  
Hospital Universitario 12 de Octubre.  
Avda. de Córdoba, s/n. 28041 Madrid.  
nipolanco@yahoo.es

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

En los pacientes TOS, las infecciones por enterobacterias MR/XR y bacilos gramnegativos (BGN) no fermentadores MR/XR están aumentando, mientras que por *S. aureus* han disminuido.

## Factores de riesgo y políticas de control

Se ha establecido una serie de factores de riesgo (FR) para presentar una infección por una bacteria MR. A continuación se enumeran los FR comunes a todos los TOS y los específicos en el caso de los TR<sup>1,4,6</sup>.

### Trasplante de órgano sólido:

- Hospitalización prolongada.
- Vías centrales.
- Sondas vesicales.

- Nutrición parenteral.
- Intubación orotraqueal.
- Terapia renal sustitutiva.

### Trasplante renal:

- Trasplante combinado páncreas-riñón.
- Retraso en la función del injerto en trasplante con donantes con criterios expandidos.
- Estenosis ureterales/reflujo vesicoureteral pos-TR.
- Alteraciones de la vía urinaria.
- Necesidad de reintervención quirúrgica.
- VHC (virus de la hepatitis C) positivo.

Por otro lado se han establecido una serie de recomendaciones para controlar la aparición y contagio de este tipo de infecciones. Las políticas de control recomendadas se muestran en la tabla 1.

**Tabla 1.** Resumen de las políticas de control de infección de gérmenes multirresistentes en trasplante renal

	<b>Precauciones contacto</b>	<b>Aislamiento</b>	<b>Screening*</b>	<b>Descolonización</b>	<b>Limpieza ambiental</b>
SAMR	Recomendado	Recomendado	Solo si se ha detectado previamente	Recomendado Mupirocina nasal	Recomendado
Enterococo VR	Recomendado	Recomendado	Solo si alta prevalencia o epidemia	No recomendado	Recomendado
<i>Escherichia coli</i> BLEE	Recomendado	No recomendado	No recomendado	No recomendado	Recomendado durante epidemias
Otras enterobacterias BLEE o AmpC	Recomendado	Recomendado	No recomendado	No recomendado	Recomendado
Enterobacterias carbapenemasas	Recomendado	Recomendado	No recomendado	No recomendado	Recomendado
BGN MR no fermentadores	Recomendado	Recomendado	No recomendado	No recomendado	Recomendado

BGN MR: bacilos gramnegativos multirresistentes; BLEE: betalactamasas de espectro extendido; VR: resistente a vancomicina.

\*No se recomienda *screening* por exudados nasales o rectales. Sí se recomienda la realización de urocultivo en el momento del trasplante renal para descartar colonización urinaria por bacilos gramnegativos multirresistentes.

### Recomendaciones generales para el abordaje de las infecciones bacterianas en el trasplante de órgano sólido

- Para prevenir las infecciones por bacterias MR en los hospitales se recomienda aplicar las recomendaciones de los Centers for Disease Control and Prevention (transmisión vertical y horizontal) (*grado de evidencia A*).
- Ante una infección activa es imprescindible la instauración de tratamiento antibiótico precoz y adecuado para disminuir la mortalidad (*grado de evidencia A*).
- El tratamiento antibiótico empírico de las infecciones bacterianas, en los pacientes con TOS, se debe basar en los resultados epidemiológicos locales, la historia de colonización del paciente y/o en las infecciones previas por microorganismos resistentes (*grado de evidencia A*).
- Se debe valorar cuidadosamente el tratamiento antibiótico en los pacientes asintomáticos, para reducir las posibilidades de infección posterior por microorganismos MR (*grado de evidencia B*).
- El tratamiento quirúrgico o el drenaje de las colecciones supurativas abdominales es deseable en la medida de lo posible, ya que las posibilidades de curación con tratamiento conservador son bajas (*grado de evidencia B*).

## Bacilos gramnegativos

### Enterobacterias

Las infecciones por enterobacterias MR son causa del aumento de las infecciones nosocomiales (12% de incidencia), y se ha objetivado un incremento de las resistencias combinadas y múltiples en este tipo de microorganismos<sup>1,6</sup>.

Según el tipo de resistencia se pueden dividir en:

- Betalactamasas: cuyos representantes más relevantes serían:
  - Betalactamasas de espectro extendido (BLEE): *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*.
  - AmpC: *Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*.
- Carbapenemasas: *K. pneumoniae*, el más relevante.

### Betalactamasas

La incidencia particular de infecciones por enterobacterias BLEE en el TR es aproximadamente del 12%<sup>7</sup>. En el TR, el 70% de los casos de infecciones por enterobacterias MR son infecciones del tracto urinario (ITU).

*Factores de riesgo establecidos para las infecciones por bacterias betalactamasa en los portadores de TR<sup>2,7,8</sup>.*

- Trasplante combinado páncreas-riñón.
- Colonización intestinal.
- Exposición previa a antibióticos de amplio espectro.
- Necesidad de hemodiálisis (HD) postrasplante.
- Obstrucción de la vía urinaria.

Por otro lado, el TR se ha identificado como FR independiente para padecer una bacteriemia por enterobacterias MR.

En cuanto a las políticas de *screening* y descolonización, no está contraindicado el TR en un paciente colonizado por microorganismos BLEE/AmpC, aunque esto sí que se ha relacionado con una peor evolución. A pesar de que la colonización intestinal se describe como un factor de riesgo de infecciones por enterobacterias productoras de betalactamasa, en el caso particular del TR no existe evidencia que apoye la recomendación de realizar *screening* universal para descartar colonización intestinal en todos los pacientes<sup>6</sup>.

*Infección del lecho quirúrgico.* Las enterobacterias, especialmente las productoras de betalactamasa, son unas de las principales causantes de la infección del lecho quirúrgico. En el TR, la incidencia de infección del lecho quirúrgico se ha descrito entre el 2 y el 20%, aunque la mayoría de las series describe una incidencia menor del 10%<sup>9</sup>. Este tipo de infecciones se ha correlacionado con la supervivencia del injerto y del receptor en el período pos-TR inmediato<sup>9,10</sup>.

Las bacterias más frecuentes son: *S. aureus*, estafilococos plasmocoagulasa negativos (EPCN), *Enterococcus* spp., enterobacterias (50%) y *Pseudomonas aeruginosa*<sup>9</sup>.

Factores de riesgo más aceptados para la infección del lecho quirúrgico<sup>9</sup>.

- Diabetes mellitus.
- Obesidad.
- Reintervención quirúrgica.

**Recomendación para la prevención de infecciones del lecho quirúrgico.** Como profilaxis antibiótica pre-TR se recomienda tratamiento con cefazolina, excepto en pacientes en los que coexistan varios FR para la infección del lecho quirúrgico, en los que se recomienda valorar otras pautas profilácticas (p. ej., ertapenem) (*grado de evidencia D*).

#### Carbapenemasas

Las infecciones por bacterias carbapenemasas (CR) han presentado una incidencia creciente en los últimos años, con un alto índice de recaídas. Presentar una infección por una bacteria CR incrementa la mortalidad (40% en estudios realizados en TR). En particular, la infección por *K. pneumoniae* CR en pacientes con TR se asocia con un mayor riesgo de muerte precoz a los 6 meses del trasplante<sup>11,12</sup>.

La ITU es la infección más frecuente por este tipo de bacterias en el TR<sup>11</sup>.

**Factores de riesgo para sufrir una infección por bacteria carbapenemasa<sup>1,11,12</sup>.**

- Trasplante combinado páncreas-riñón.
- Colonización intestinal.
- Obstrucción de la vía urinaria, con necesidad de catéteres o *stents* ureterales.

Las políticas de *screening* y descolonización son similares a las de las infecciones por bacterias betalactamasas; el TR no está contraindicado en el paciente colonizado por BGN CR, aunque el riesgo de infección del injerto y la muerte del paciente probablemente están elevados. A pesar de que la colonización intestinal se describe como un factor de riesgo en las infecciones por enterobacterias CR, en el caso particular del TR no existe evidencia que apoye la reco-

mendación de realizar *screening* universal para descartar colonización intestinal en todos los pacientes<sup>6</sup>.

#### Resumen de las recomendaciones para el abordaje de las infecciones por enterobacterias multirresistentes

- El *screening* de colonización del intestino por enterobacterias en los pacientes en lista de espera de TR no se recomienda (B). Sí se recomienda en situación de epidemia (*grado de evidencia B*).
- La descolonización intestinal para enterobacterias pretrasplante no es recomendable por la baja eficacia a largo plazo de las diferentes terapias, pero sí en situación de epidemia (*grado de evidencia C*).
- Las infecciones por *K. pneumoniae* BLEE, enterobacterias AmpC y BLEE o CR precisan aislamiento de contacto (*grado de evidencia B*).
- *E. coli* BLEE no precisa aislamiento de contacto (*grado de evidencia B*).
- Para las infecciones por enterobacterias betalactamasa (BLEE o AmpC) en pacientes portadores de TR hospitalizados, se recomienda el uso de carbapenems: ertapenem en lugar de imipenem o meropenem (*grado de evidencia B*).
- La piedra angular del tratamiento de las infecciones por enterobacterias productoras de CR es la colistina. Dada la nefrotoxicidad de este fármaco, en muchos casos las terapias combinadas con tigeciclina, aminoglucósidos, fosfomicina o carbapenems a altas dosis son las opciones más recomendables (*grado de evidencia B*).

### Bacilos gramnegativos no fermentadores

#### Introducción y epidemiología

De forma general en el TOS, *P. aeruginosa* es una causa relevante de neumonía y bacteriemia en el postrasplante inmediato. Otros representantes de este grupo de bacterias, como *Burkholderia* spp., *Stenotrophomonas maltophilia* y *Achromobacter xylosoxidans*, presentan incidencias mucho menores. Por otro lado, en el TOS, el 50% de las especies de *Pseudomonas* aisladas son MR<sup>13</sup>.

Hay escasos datos sobre la prevalencia de las infecciones por estos microorganismos en población con TR en España.

#### Factores de riesgo<sup>1</sup>

- Trasplante previo.
- Haber padecido una infección nosocomial.
- Estancias en UCI.
- Shock séptico

Screening y *descolonización*. No está contraindicado el TR en el paciente colonizado por BGN no fermentadores MR. A diferencia de las infecciones por enterobacterias, no existen datos en TR para valorar su influencia en la supervivencia del injerto o del paciente. Como norma general, el *screening* para descartar colonización en pacientes que van a recibir un TR no está recomendado<sup>6</sup>.

#### Resumen de las recomendaciones para el abordaje de infecciones por bacilos gramnegativos no fermentadores multirresistentes

- Se recomienda el no contacto entre pacientes, pre- y postrasplante, para evitar la colonización por gérmenes no fermentadores (*grado de evidencia B*).
- Utilizar los antibióticos con moderación y con la duración precisa (*grado de evidencia B*).
- Se recomienda emplear 2 o 3 clases de antibióticos para el tratamiento de las infecciones por bacterias no fermentadoras MR/XR basadas en la resistencia según el fenotipo y durante un tiempo de 10-14 días (*grado de evidencia B*).
- Los antibióticos betalactámicos se deben administrar en infusión continua y los aminoglucósidos y fluoroquinolonas, a doble concentración (*grado de evidencia B*).

## Infecciones del tracto urinario

### Introducción y epidemiología

La ITU es una de las infecciones con más alta frecuencia en el pos-TR<sup>14</sup>. Su incidencia varía dependiendo del tipo de afectación al que nos refiramos:

- Bacteriuria asintomática (BA): aislamiento microbiológico en orina sin clínica. Las diferentes series recogen una incidencia aproximada del 40% en el primer año pos-TR.
- ITU recurrente: con 2 definiciones aceptadas, tiene una incidencia de entre el 5-30% según las diferentes series<sup>15,16</sup>.
  - 3 o más episodios en 12 meses.
  - 2 o más episodios en los últimos 6 meses.

En cualquiera de los 2 casos, en la última década ha aumentado la incidencia de ITU provocadas por microorganismos MR<sup>17</sup>.

### Factores de riesgo de infección del tracto urinario<sup>8,14,15</sup>

- Edad avanzada.
- Sexo femenino.
- Necesidad de HD en el período postrasplante.
- Diabetes mellitus como FR para tener una ITU por un microorganismo MR.

### Infección del tracto urinario recurrente

Las ITU recurrentes están producidas, principalmente, por bacterias MR; la más frecuente es *E. coli*<sup>14</sup>. Ante la aparición de ITU recurrentes se recomienda siempre descartar alteraciones de la vía urinaria (vejiga neurógena, estenosis ureterales, reflujo vesicouretral) que puedan corregirse quirúrgicamente. Sin embargo, la mayoría de los episodios no tiene causa anatómica y solo precisa tratamiento médico. En el caso particular de pacientes con poliquistosis renal, que mantengan sus riñones propios, se debe valorar siempre la infección de quistes.

Aunque en el momento actual está en controversia la asociación de la ITU recurrente con una mayor disfunción del injerto a largo plazo, sí que está aceptado que aumenta el riesgo de cicatrices en el injerto<sup>16,18,19</sup>.

#### Factores de riesgo<sup>16</sup>

- Infección por una bacteria MR.
- Persistencia de la bacteriuria tras tratamiento adecuado.

- Edad avanzada (> 60 años).
- Reintervención.

Los clásicos factores de riesgo de ITU recurrente en la población general (sexo femenino o diabetes) no han demostrado ser aplicables en el TR.

## Tratamiento

No se recomienda realizar *screening* sistemático de cultivo de orina en portadores de TR más allá de los 2 meses pos-TR, siempre que no sean portadores de algún tipo de dispositivo urológico (sonda vesical, catéteres o *stents* ureterales, nefrostomías). Se ha demostrado que, en estos pacientes, el tratamiento de las bacteriurias asintomáticas no aporta ningún beneficio y, aún más, incrementa el riesgo de seleccionar microorganismos MR<sup>20a</sup>.

### Infecciones del tracto urinario recurrentes

No existen datos en TR sobre la eficacia de los diferentes tipos de profilaxis antibiótica. Asimismo, hasta el momento tampoco se ha demostrado la eficacia de las vacunas bacterianas individualizadas frente a las ITU en los pacientes portadores de TR. Por último, tampoco hay datos sobre la eficacia de medidas no farmacológicas como el extracto de arándano.

Dentro de los antibióticos recomendados:

- Fosfomicina: posible opción en TR por no haberse incrementado las resistencias a este fármaco en la última década<sup>17</sup>.
- Nitrofurantoína: en dosis profiláctica es la medida más útil en mujeres no trasplantadas. Sin embargo, actualmente existe una alarma de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre el riesgo de neumonitis intersticial con su uso como profilaxis<sup>20b</sup>.

### Posibles opciones preventivas

Está en discusión el impacto de los antibióticos de amplio espectro como profilaxis en el trasplante (especialmente meropenem o imipenem) sobre el riesgo de ITU recurrentes.

Hasta el momento, no se ha demostrado una clara eficacia de las terapias de descolonización intestinal en la incidencia de ITU a largo plazo en el TR.

### Resumen de recomendaciones para el abordaje de las infecciones del tracto urinario

- Se recomienda la realización de urocultivo periódico durante el tiempo de permanencia del catéter endoureteral y tratamiento en caso de resultado positivo (*grado de evidencia D*).
- No se recomienda el tratamiento de las bacteriurias asintomáticas en trasplantados renales a partir del segundo mes postrasplante (se excluye a los pacientes portadores de cualquier tipo de dispositivo urológico) (*grado de evidencia C*).
- Las ITU recurrentes en los TR son un problema común; aunque muchos pacientes no tienen problemas anatómicos, se recomienda un estudio morfológico y/o dinámico de la vía urinaria (*grado de evidencia B*).
- La profilaxis universal con cotrimoxazol no protege de las ITU e incrementa el riesgo de infecciones por bacterias MR (*grado de evidencia B*).
- La profilaxis para el tratamiento de las ITU recurrentes no se basa en una evidencia científica; la decisión se basa en la experiencia del clínico (*grado de evidencia D*).

## Staphylococcus aureus resistente a meticilina

### Introducción

*S. aureus* es una bacteria grampositiva con una alta prevalencia mundial: 1,5-3% de portadores asintomáticos en la población general<sup>21</sup>.

En relación con *S. aureus* resistente a meticilina (SARM), cuando produce infección activa, la bacteriemia por SARM alcanza índices de mortalidad del 20%. En los TOS, el SARM se asocia a las diferentes complicaciones perioperatorias: bacteriemia, infección de la herida quirúrgica (aunque con menor frecuencia que los BGN), colecciones intraabdominales y neumonía<sup>22</sup>.

## Epidemiología

*S. aureus* es la principal causa de bacteriemia nosocomial en Europa.

En el TOS, la incidencia está disminuyendo en los últimos años (sexta causa de infección activa), pero la infección activa por SARM conlleva una alta mortalidad<sup>23</sup>.

No existen muchos datos sobre su prevalencia (portadores/infección activa) en la población portadora de TR. La mayoría de los datos son de estudios de trasplante hepático y se sabe que el 8,5% (0,1-27%) de los pacientes en el momento del trasplante hepático son portadores nasales. El ser portador de SARM pretrasplante y postrasplante incrementa significativamente (6 y 11 veces, respectivamente) el riesgo de padecer infección activa por SARM en el trasplante hepático<sup>21,24,25</sup>. Estos datos no se han demostrado en TR, y hay escasos datos de incidencia de colonización/infección en TR: 0,5-2%<sup>25</sup>.

## Factores de riesgo para infección activa<sup>23,24</sup>

- Intervención quirúrgica.
- Exposición a antibióticos de amplio espectro.
- Estancias en UCI.
- Inmunosupresión: esteroides.
- Ser portador de SARM o estar en contacto con portadores.
- Ser portador de cuerpos extraños (vías centrales, catéteres o drenajes abdominales, etc.).

## Estrategias preventivas

No existen datos específicos sobre estrategias preventivas para la población trasplantada. Las diferentes estrategias propuestas se han extrapolado de otras poblaciones de riesgo<sup>6</sup>:

- Higiene de manos y limpieza ambiental.
- *Screening* y erradicación de SARM en todos los pacientes en el momento de ingresar para el TR.
- Aislamiento de contacto.
- Control de la administración de antibióticos de amplio espectro.

La pauta de descolonización propuesta es mupirocina tópica al 2%: 1 aplicación/12 h durante 5 días + baños con clorhexidina durante 7 días.

Por otro lado existen situaciones que implican únicamente colonización, no infección. Por tanto, se recomienda valorar de forma individualizada la necesidad de tratamiento antibiótico en el postoperatorio en pacientes asintomáticos cuando se ha aislado un SARM en esputo, drenajes o exudado de herida quirúrgica.

### *Resumen de las recomendaciones para el abordaje de las infecciones por Staphylococcus aureus resistente a meticilina*

- No hay datos en la población trasplantada que recomienden el *screening* universal de portadores nasales pretrasplante, excepto en los pacientes en los que previamente se haya detectado (*grado de evidencia B*).
- Valorar cuidadosamente la necesidad de tratamiento antibiótico para SARM aislado en esputo, drenajes o exudado de herida quirúrgica en el postoperatorio de pacientes asintomáticos.
- Daptomicina y linezolid son los fármacos recomendados para el tratamiento de la infección por SARM en el TR. Dependiendo de la función renal, y recomendando la monitorización adecuada de niveles plasmáticos, se puede valorar también el tratamiento con vancomicina (*grado de evidencia B*).

## Enterococo resistente a vancomicina

Dada la escasa entidad, en nuestro medio y hasta el momento, de las infecciones por enterococo resistente a vancomicina (EVR) recogemos únicamente un resumen de las recomendaciones para su abordaje<sup>6,23</sup>.

### *Resumen de las recomendaciones para el abordaje de las infecciones por enterococo resistente a vancomicina*

- No se recomienda el *screening* para EVR en áreas de prevalencia baja o moderada; durante un brote o en áreas de alta prevalencia, se indicaría la vigilancia activa para descartar colonización (*grado de evidencia B*).

- En los pacientes colonizados se aconseja aislamiento de contacto (*grado de evidencia B*).
- No se recomienda el tratamiento de descolonización (*grado de evidencia B*).
- Se recomienda tratamiento con linezolid en las bacteriemias por enterococos resistentes a ampicilina-vancomicina o con alergia a penicilina (*grado de evidencia B*).
- En las infecciones por EVR sin bacteriemia, también se recomienda el uso de linezolid. Si la infección no es una neumonía puede utilizarse daptomicina (*grado de evidencia B*).

## INFECCIÓN POR CLOSTRIDIUM DIFFICILE

### Introducción y epidemiología

*Clostridium difficile* (CD) es un bacilo grampositivo formador de esporas. Es la causa principal de la diarrea nosocomial asociada al uso de antibióticos. En la última década se ha observado un incremento en la gravedad de la infección por CD, influido por la aparición de cepas hipervirulentas (RT027 y 078)<sup>26-28</sup>.

Existe, sin embargo, una importante variabilidad clínica, desde portadores asintomáticos hasta pacientes que sufren megacolon tóxico. Dependiendo de la presentación clínica se ha establecido una graduación de la infección por CD:

- CD leve: diarrea sin signos ni síntomas de colitis.
- CD moderado: diarrea con datos de colitis (fiebre, dolor abdominal).
- CD grave: leucocitosis > 15.000 células/μl, hipoalbuminemia (< 3 g/dl) y/o deterioro de la función renal (> 1,5 veces la creatinina sérica basal).

Al igual que la gravedad de la infección por CD, su incidencia ha aumentado en la última década. En el caso particular de los pacientes portadores de TOS, se ha observado una prevalencia del 3-16%. En el TR la incidencia se ha establecido en < 2%<sup>29</sup>.

En el caso de los pacientes inmunodeprimidos, las recurrencias representan un problema en aumento. Se definen como la reaparición de nuevos síntomas dentro de las siguientes 8 semanas tras la completa resolución de una in-

fección por CD después de un tratamiento adecuado. Se han establecido recurrencias de la infección por CD del 19,7% del total de TOS, mientras que en el TR se han descrito índices de recurrencia de hasta el 34%<sup>27</sup>.

*Factores de riesgo más aceptados para la infección por Clostridium difficile recurrente*<sup>26,29</sup>.

- Edad > 65 años.
- Historia previa de infección por CD.
- CD previo grave.
- Hospitalización prolongada.
- Uso prolongado de antibióticos.
- Uso prolongado de inhibidores de la bomba de protones.
- Hipogammaglobulinemia.

### Opciones terapéuticas

Las medidas generales recomendadas cuando se diagnostica una infección por CD incluyen<sup>30</sup>:

- Retirada del antibiótico inductor y del resto de los medicamentos que hayan podido predisponer a la infección por CD, tan pronto como sea posible.
- Aislamiento de contacto.
- Evitar el contagio con el lavado de manos, más eficaz que las soluciones alcohólicas.

En la tabla 2 se recogen las recomendaciones terapéuticas para el tratamiento de la infección por CD dependiendo del grado de gravedad o de si se trata de un primer episodio o de una recurrencia.

*Fidaxomicina*. 200 mg vía oral con/sin comida cada 12 h, 10 días. Antibiótico perteneciente al grupo de los antibacterianos macrocíclicos con las siguientes propiedades:

- Pobre absorción en el tracto gastrointestinal, que alcanza elevada concentración en las heces.
- Bajo riesgo de selección de EVR.
- No descritas interacciones medicamentosas.
- Perfil de seguridad y tolerabilidad alto.

Su eficacia para producir curación clínica es similar a la de la vancomicina oral en el tratamiento de la infección por CD

**Tabla 2.** Recomendaciones de tratamiento de la infección por *Clostridium difficile* (CD) según gravedad y recurrencia<sup>30,31</sup>

CD leve o moderado	Metronidazol 500 mg/8 h 10 días Vancomicina v.o. 125 mg/6 h 10 días
CD grave	Vancomicina v.o. 125 mg/6 h 10 días Fidaxomicina 200 mg/12 h 10 días
CD grave y complicado	Vancomicina v.o. 125 mg/6 h 10 días Fidaxomicina 200 mg/12 h 10 días Se recomienda valorar consulta a CGD para valorar la necesidad de tratamiento quirúrgico
CD recurrente	1.ª recomendación: Vancomicina Fidaxomicina 2.ª recomendación: Vancomicina pauta larga Fidaxomicina 3.ª recomendación: Trasplante fecal

CGD: cirugía general de digestivo; v.o.: vía oral.

leve-moderada. Sin embargo, en el grupo de pacientes que recibían tratamiento antibiótico concomitante, la fidaxomicina fue más eficaz que la vancomicina oral en conseguir dicha curación. Se ha descrito que la fidaxomicina podría ser más favorable en la reducción de la aparición de recaídas<sup>31,32</sup>.

*Trasplante fecal.* Se trata de la transferencia al receptor de heces frescas de donantes sanos (por colonoscopia, enema o sonda nasogástrica) para restablecer la microflora intestinal dañada.

Se ha descrito una alta eficacia del trasplante fecal (TF) en el tratamiento de las recaídas múltiples. Sin embargo, los datos en pacientes con TOS se han extraído únicamente de experiencias clínicas.

En un estudio publicado recientemente en los pacientes que presentan recidiva de la infección por CD, el TF por colonoscopia fue el más coste-efectivo, seguido del realizado por enema y del tratamiento con fidaxomicina.

Hay estudios que muestran la seguridad y eficacia del TF para el tratamiento de la infección por CD recurrente, re-

fractaria o grave en pacientes inmunocomprometidos. Sin embargo se han descrito hasta un 30% de efectos secundarios en el TOS<sup>33-37</sup>.

En el futuro es posible que el TF se simplifique y estandarice con la administración de las bacterias fecales criopreservadas en cápsulas, aún no disponibles.

*Nuevas terapias.* El uso excesivo de antibióticos está condicionando, en gran parte, por formas recurrentes y graves de infección por CD en relación con resistencia microbiana, lo que obliga a la búsqueda de nuevas pautas terapéuticas. Las siguientes terapias se encuentran actualmente en proceso de investigación, algunas con buenas perspectivas de futuro<sup>30,38,39</sup>:

- Anticuerpos antitoxinas (bezlotoxumab).
- Inhibidores de la esporulación y germinación.
- Inhibidores de las adhesinas.
- Inhibidores de la formación del biofilm.
- Sortasa.
- Biosíntesis del p-cresol.
- Acción sobre los factores del huésped.

## INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS RESISTENTE A GANCICLOVIR

### Introducción y epidemiología

El citomegalovirus (CMV) es uno de los patógenos más relevantes en el TR. Puede causar enfermedad invasiva y modular el sistema inmune del receptor, lo que implica un aumento en la morbimortalidad de este.

El desarrollo del ganciclovir (GCV) y su derivado, valganciclovir (ValGCV), supuso una importante mejora en la supervivencia de los pacientes con enfermedad por CMV. Se trata de un análogo de los nucleósidos que precisa de su fosforilación a través de la proteincinasa viral (UL97) previamente a su acción inhibiendo la polimerasa viral (UL54).

El 98% de los pacientes portadores de TR con enfermedad por CMV responde adecuadamente al tratamiento con GCV. Sin embargo, se ha descrito una incidencia global de un 2% de enfermedad por CMV resistente a GCV (GCV-R) con diferente incidencia dependiendo del estatus CMV pretrasplante<sup>40-42</sup>:

- Estatus D+/R-: 10-15%.
- Receptores +: 0,15%.
- En la bibliografía, no se han descrito casos en pacientes con estatus CMV D-/R-.

*Factores de riesgo descritos para sufrir una enfermedad por citomegalovirus resistente a ganciclovir*<sup>40,41,43</sup>.

- Estatus CMV D+/R-.
- Alto grado de inmunosupresión.
- Infradosificación de GCV/ValGCV.
- Viremias subclínicas prolongadas.
- Tratamiento anticipado en pacientes D+/R-: incidencia del 7-14% frente al 3-6% en los pacientes que reciben tratamiento profiláctico.
- Tratamiento profiláctico durante 6 meses.

### Diagnóstico de resistencias

Se han establecido una serie de definiciones con referencia a la enfermedad por CMV GCV-R<sup>40,44</sup>:

- Sospecha de resistencia: persistencia de replicación viral, a pesar de 2 semanas de tratamiento antiviral adecuado.
- CMV refractario (resistencia clínica): persistencia de replicación viral en ausencia de resistencia confirmada.
- CMV resistente (resistencia virológica): resistencia confirmada (mutación en *UL97* y/o *UL54*) tras realizar genotipo (el 50% de los pacientes con sospecha clínica).

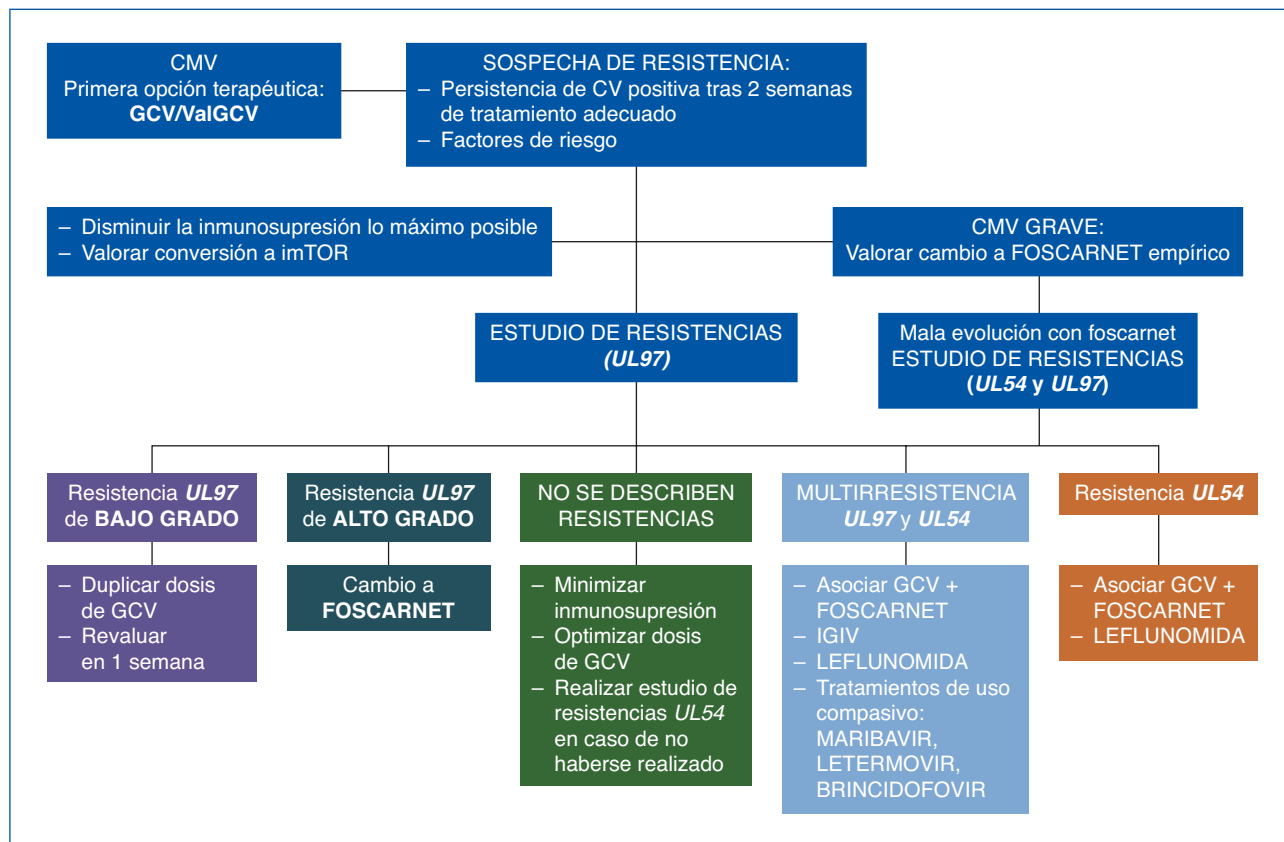
Basado en lo anterior, cuando existe una sospecha de resistencia se recomienda realizar un análisis de resistencias para esclarecer la presencia en el virus de mutaciones en los genes *UL97* y *UL54*. Las técnicas que se utilizan para el análisis de resistencias pueden tener falsos negativos, dado que no detectan mutaciones que solo están presentes en < 20% de la carga viral analizada<sup>45</sup>. Es posible que las nuevas técnicas de secuenciación de nueva generación aumenten la sensibilidad de dicho análisis. En la práctica clínica habitual es importante recalcar que se precisa una carga viral mínima de 1.000 copias/ml para poder realizar el análisis de resistencias.

Las mutaciones descritas en la actualidad pueden afectar a los siguientes genes:

- Gen *UL97* (las más frecuentes, representan el 90% de las mutaciones diagnosticadas): codifica para una proteincinasa responsable de la fosforilación inicial del GCV en las células infectadas. Por tanto, solo provoca resistencias a GCV. Dependiendo del tipo de mutación producirá un grado diferente de GCV-R.
- Gen *UL54* (solo el 10% de las mutaciones diagnosticadas): codifica para una ADN-polimerasa viral, enzima objetivo de muchos fármacos antivirales. Como consecuencia da lugar a resistencias cruzadas. Mutaciones en el gen *UL54* se pueden describir asociadas o no a mutaciones en el *UL97*.

### Opciones terapéuticas

El grupo Prometeo propone un algoritmo de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad por CMV ValGCV/GCV-R, en el que se plantean los tratamientos alternativos que se exponen a continuación (fig. 1).



**Figura 1.** Algoritmo diagnóstico y de tratamiento de enfermedad por citomegalovirus (CMV) ValGCV/GCV-R. CV: carga viral; GCV: ganciclovir; IGIV: inmunoglobulinas intravenosas; imTOR: inhibidores del ligando de la rapamicina en los mamíferos (*mammalian target of rapamycin*); ValGCV: valganciclovir.

### Incremento de la dosis de ganciclovir (intravenoso)

Útil en casos de resistencias secundarias a mutaciones en el *UL97* de bajo grado<sup>46</sup>. La principal limitación de esta opción terapéutica es la alta incidencia de efectos secundarios hematológicos. Esto obliga, en numerosas ocasiones, al ajuste de dosis o a la suspensión de otros fármacos mielotóxicos, y tienen especial relevancia los ajustes de dosis o suspensión del micofenolato que, en pacientes de alto riesgo inmunológico, como consecuencia pueden desencadenar un rechazo.

### Inmunosupresión basada en imTOR (vía oral)

Los inhibidores del ligando de la rapamicina en los mamíferos —*mammalian target of rapamycin*— (imTOR), como tratamiento inmunosupresor de novo o de introducción

precoz (< 3 meses pos-TR), han demostrado, en estudios prospectivos y ensayos clínicos, un efecto protector frente al CMV comparados con otros inmunosupresores. En los pacientes tratados con imTOR, la incidencia de infección o enfermedad por CMV se ha descrito como significativamente inferior. Se han descrito series de casos de infección por CMV GCV-R con buena respuesta tras la introducción de un imTOR<sup>47,48</sup>. Aun así existe escasa evidencia para recomendar su utilidad en casos de CMV GCV-R.

### Foscarnet (intravenoso)

Fármaco con mecanismo de acción similar a GCV (ADN-polimerasa como objetivo), por lo que presenta resistencia cruzada en casos de mutaciones del gen *UL54*. De nuevo, sus mayores limitaciones se deben a su toxicidad, dado que es un fármaco nefrotóxico y cardiotóxico<sup>41,44</sup>.

## *Cidofovir (intravenoso)*

Fármaco con mecanismo de acción similar a GCV (ADN-polimerasa como objetivo), por lo que presenta resistencia cruzada en casos de mutaciones del gen *UL54*. Tiene un alto grado de toxicidad: nefrotóxico y toxicidad medular y ocular. Su eficacia en casos de enfermedad por CMV Val-GCV/GCV-R no está demostrada<sup>41,44</sup>.

## *Inmunoglobulina anticitomegalovirus (intravenosa)*

Se utiliza ampliamente como tratamiento de soporte en CMV GCV-R en pacientes embarazadas. Sin embargo, los datos sobre su eficacia son escasos y contradictorios<sup>41,44</sup>. Podría tener una especial utilidad en pacientes con hipogammaglobulinemia.

## *Leflunomida (vía oral)*

Se ha demostrado su utilidad en estudios in vitro, dado que tiene un mecanismo antiviral diferente. No inhibe la síntesis del ADN viral sino que actúa en una etapa más tardía impidiendo el ensamblaje final del virión evitando la formación de la nucleocápside viral. Como consecuencia, es uno de los fármacos que no presenta resistencias cruzadas. La toxicidad descrita es especialmente hepática, digestiva y neurológica (neuropatía periférica). A pesar de su esperanzador papel en la enfermedad por CMV GCV-R, los datos disponibles hasta el momento solo están basados en experiencias clínicas, y no hay ensayos clínicos que los avalen. El rango de respuesta descrito in vivo es solo de un 50%, con un lento descenso de la carga viral<sup>49,50</sup>. Se ha planteado como tratamiento de CMV GCV-R en asociación con un antiviral utilizando la leflunomida como inmunosupresión de mantenimiento.

## *Artesunato (vía oral)*

Antimalárico que inhibe la replicación viral in vitro e in vivo. De nuevo, los datos que se encuentran en la bibliografía se basan solo en experiencias clínicas muy limitadas

y no hay ningún ensayo clínico. Por otro lado, su utilidad solo se ha descrito en casos de enfermedad por CMV moderada<sup>51</sup>.

## *Maribavir (vía oral)*

Fármaco inhibidor de la pUL97 y que tiene un mecanismo de acción diferente a GCV, cidofovir y foscarnet. Sin embargo, ya se ha descrito un subtipo de mutación *UL97* altamente resistente a maribavir. Hasta el momento, a la espera de la publicación de los resultados de 2 ensayos clínicos realizados, los datos disponibles se han extraído solo de experiencias clínicas: el 60% con buena evolución<sup>51-54</sup>. Sin embargo, su uso como tratamiento profiláctico en trasplante de médula ósea y trasplante hepático no ha obtenido buenos resultados, aunque se postula que las dosis utilizadas en estos ensayos puede que fueran excesivamente bajas.

## *Letermovir (vía oral)*

Inhibe la terminasa viral, y tiene una buena disponibilidad oral y una escasa toxicidad. Hasta el momento no se han descrito resistencias cruzadas. Presenta buenos resultados en profilaxis y tratamiento preventivo<sup>51-54</sup>, aunque quedan pendientes ensayos clínicos que confirmen las expectativas.

## *Inmunoterapia adoptiva con células T (intravenosa)*

Opción principalmente utilizada en trasplante de médula ósea con algún caso publicado en TR, por lo que su recomendación está limitada porque solo se han publicado casos clínicos. Precisa banco de donantes del que extraer linfocitos T activos<sup>51-54</sup>. En este momento, no se dispone de datos adecuados sobre los efectos secundarios y la cinética de los linfocitos T citotóxicos que se administran.

## **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses potencial relacionado con los contenidos de este artículo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aguado JM, Silva JT, Fernández-Ruiz M, Cordero E, Fortún J, Gudíol C, et al; Spanish Society of Transplantation (SET); Group for Study of Infection in Transplantation of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (GESITRA-SEIMC); Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI) (RD16/0016). Management of multidrug resistant Gram-negative bacilli infections in solid organ transplant recipients: SET/GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations. *Transplantation Rev (Orlando)*. 2018;32:36-57.
2. Cervera C, Linares L, Bou G, Moreno A. Multidrug-resistant bacterial infection in solid organ transplant recipients. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30 Suppl 2:40-8.
3. Herati RS, Blumberg EA. Losing ground: multidrug-resistant bacteria in solid-organ transplantation. *Curr Opin Infect Dis*. 2012;25:445-9.
4. Linares L, Cervera C, Cofán F, Ricart MJ, Esforzado N, Torregrosa V, et al. Epidemiology and Outcomes of Multiple Antibiotic-Resistant Bacterial Infection in Renal Transplantation. *Transplant Proc*. 2007;39:2222-4.
5. Hamandi B, Holbrook AM, Humar A, Brunton J, Papadimitropoulos EA, Wong GG, et al. Delay of Adequate Empiric Antibiotic Therapy Is Associated with Increased Mortality among Solid-Organ Transplant Patients. *Am J Transplant*. 2009;9:1657-65.
6. Cervera C, Van Delden C, Gavalda J, Welte T, Akova M, Carratalà J; ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts. Multidrug-resistant bacteria in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20 Suppl 7:49-73
7. Linares L, Cervera C, Cofán F, Lizaso D, Marco F, Ricart MJ, et al. Risk Factors for Infection with Extended-Spectrum and AmpC  $\beta$ -Lactamase-Producing Gram-Negative Rods in Renal Transplantation. *Am J Transplant*. 2008;8:1000-5.
8. Pouch SM, Kubin CJ, Satlin MJ, Tsapepas DS, Lee JR, Dube G, et al. Epidemiology and outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteriuria in kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2015;17:800-9.
9. Freire MP, Antonopoulos IM, Piovesan AC, Moura ML, De Paula FJ, Spadão F, et al. Amikacin prophylaxis and risk factors for surgical site infection after kidney transplantation. *Transplantation*. 2015;99:521-7.
10. Lanini S, Costa AN, Puro V, Procaccio F, Grossi PA, Vespasiano F, et al; Donor-Recipient Infection (DRIn) Collaborative Study Group. Incidence of carbapenem-resistant gram negatives in Italian transplant recipients: a nationwide surveillance study. *PLoS One*. 2015;10:e0123706.
11. Simkins J, Muggia V, Cohen HW, Minamoto GY. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections in kidney transplant recipients: a case-control study. *Transpl Infect Dis*. 2014;16:775-82.
12. De Maio Carrilho C, Marques de Oliveira L, Gaudereto J, Perozin JS, Urbano MR, Camargo CH, et al. A prospective study of treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections and risk factors associated with outcome. *BMC Infect Dis*. 2016;16:629.
13. Johnson LE, D'Agata EMC, Paterson DL, Clarke L, Qureshi ZA, Potoski BA, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia over a 10-year period: multidrug resistance and outcomes in transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2009;11:227-34.
14. Vidal E, Torre-Cisneros J, Blanes M, Montejo M, Cervera C, Aguado JM, et al; Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI). Bacterial urinary tract infection after solid organ transplantation in the RESITRA cohort. *Transpl Infect Dis*. 2012;14:595-603.
15. Espinar MJ, Miranda IM, Costa-de-Oliveira S, Rocha R, Rodrigues AG, Pina-Vaz C, et al. Urinary tract infections in kidney transplant patients due to *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*-producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: risk factors and molecular epidemiology. *PLoS One*. 2015;10:e0134737.
16. Bodro M, Sanclemente G, Lipperheide I, Allali M, Marco F, Bosch J, et al. Impact of Antibiotic Resistance on the Development of Recurrent and Relapsing Symptomatic Urinary Tract Infection in Kidney Recipients. *Am J Transplantation*. 2015;15:1021-7.
17. Origüen J, Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Ruiz-Merlo T, González E, Morales JM, et al. Progressive increase of resistance in Enterobacteriaceae urinary isolates from kidney transplant recipients over the past decade: narrowing of the therapeutic options. *Transpl Infect Dis*. 2016;18:575-84.
18. Britt NS, Hagopian JC, Brennan DC, Pottebaum AA, Santos CAQ, Gharabagi A, et al. Effects of recurrent urinary tract infections on graft and patient outcomes after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:1758-66.
19. Ariza-Heredia EJ, Beam EN, Lesnick TG, Cosio FG, Kremers WK, Razonable RR. Impact of urinary tract infection on allograft function after kidney transplantation. *Clin Transplant*. 2014;28:683-90.
- 20a. Origüen J, López-Medrano F, Fernández-Ruiz M. Should Asymptomatic Bacteriuria Be Systematically Treated in Kidney Transplant Recipients? Results From a Randomized Controlled Trial. *Am J Transpl*. 2016;16:2943-53.
- 20b. Nitrofurantoína (Furantoína®). Nuevas restricciones de uso. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2016. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/NI-MUH\\_FV\\_16-nitrofurantoina.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/NI-MUH_FV_16-nitrofurantoina.htm).

21. Moore C, Davis NF, Burke JP, Power R, Mohan P, Hickey D, et al. Colonisation with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prior to renal transplantation is associated with long-term renal allograft failure. *Transplant Int*. 2014;27:926-30.
22. Florescu DF, Qiu F, Brostrom West S, Richards S, Florescu MC, Stevens B, et al. *Staphylococcus aureus* infections in kidney transplantation: A matched case controlled study. *Scan J Infect Dis*. 2012;44:427-32.
23. Garzoni C, Vergidis P; AST Infectious Diseases Community of Practice. Methicillin-Resistant, Vancomycin-Intermediate and Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Solid Organ Transpl. *Am J Transplantation*. 2013;13:50-8.
24. Ziakas PD, Pliakos EE, Zervou FN, Knoll BM, Rice LB, Mylonakis E. MRSA and VRE Colonization in Solid Organ Transplantation: A Meta-Analysis of Published Studies. *Am J Transplant*. 2014;14:1887-94.
25. Oliveira-Cunha M, Bowman V, Di Benedetto G, Mitu-Pretorian MO, Armstrong S, Forgacs B, et al. Outcomes of MRSA infection after kidney and/or Pancreas Transplantation. *Transplant Proc*. 2013;45:2207-10.
26. Lionaki S, Panagiotellis K, Moris D, Daikos G, Psychogiou M, Vernadakis S, et al. *Clostridium difficile* infection among kidney transplant recipients: frequency, clinical presentation, and outcome. *APMIS*. 2015;123:234-9.
27. Paudel S, Zacharioudakis IM, Zervou FN, Ziakas PD, Mylonakis E. Prevalence of *Clostridium difficile* infection among solid organ transplant recipients: a meta-analysis of published studies. *PLoS One*. 2015;10:e0124483.
28. Peng Z, Jin D, Kim HB, Stratton CW, Wu B, Tang YW, et al. An Update on Antimicrobial Resistance in *Clostridium difficile*: Resistance Mechanisms and Antimicrobial Susceptibility Testing. *J Clin Microbiol*. 2017;55:1998-2008.
29. Origüen J, Fernández-Ruiz M, Lumbreras C, Orellana MA, López-Medrano F, Ruiz-Merlo T, et al. Potential role of post-transplant hypogammaglobulinemia in the risk of *Clostridium difficile* infection after kidney transplantation: a case-control study. *Infection*. 2015;43:413-22.
30. Ofosu A. *Clostridium difficile* infection: a review of current and emerging therapies. *Ann Gastroenterol*. 2016;29:147-54.
31. Keller JJ, Kuijper EJ. Treatment of recurrent and severe *Clostridium difficile* infection. *Annu Rev Med*. 2015;66:373-86.
32. Lancaster JW, Matthews SJ. Fidaxomicin: The newest addition to the armamentarium against *Clostridium difficile* infections. *Clin Ther*. 2012;34:1-13.
33. Kelly CR, Ihunnah C, Fischer M, Khoruts A, Surawicz C, Afzali A, et al. Fecal microbiota transplant for treatment of *Clostridium difficile* infection in immunocompromised patients. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:1065-71.
34. Friedman-Moraco RJ, Mehta AK, Lyon GM, Kraft CS. Fecal microbiota transplantation for refractory *Clostridium difficile* colitis in solid organ transplant recipients. *Am J Transpl*. 2014;14:477-80.
35. Kelly CR, Khoruts A, Staley C, Sadowsky MJ, Abd M, Alani M, et al. Effect of fecal microbiota transplantation on recurrence in multiply recurrent *Clostridium difficile* infection: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2016;165:609-16.
36. Stripling J, Kumar R, Baddley JW, Nellore A, Dixon P, Howard D, et al. Loss of Vancomycin-Resistant Enterococcus Fecal Dominance in an Organ Transplant Patient With *Clostridium difficile* Colitis After Fecal Microbiota Transplant. *Open Forum Infect Dis*. 2015;2:ofv078.
37. Lapointe-Shaw L, Tran KL, Coyte PC, Hancock-Howard RL, Powis J, Poutanen SM, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Six Strategies to Treat Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *PLoS One*. 2016;11:e0149521.
38. Ünal CM, Steinert M. Novel therapeutic strategies for *Clostridium difficile* infections. *Expert Opin Ther Targets*. 2016;20:269-85.
39. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, Kelly C, Nathan R, Birch T, et al; MODIFY I and MODIFY II Investigators. Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *N Eng J Med*. 2017;376:305-17.
40. Hantz S, Garnier-Geoffroy F, Mazon MC, Garrigue I, Merville P, Mengelle C, et al; French CMV Resistance Survey Study Group. Drug-resistant cytomegalovirus in transplant recipients: a French cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:2628-40.
41. Myhre HA, Haug Dorenberg D, Kristiansen KI, Rollag H, Leivestad T, Asberg A, et al. Incidence and outcomes of ganciclovir-resistant cytomegalovirus infections in 1244 kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2011;92:217-23.
42. Van der Beek MT, Berger SP, Vossen AC, Van der Blij-de Brouwer CS, Press RR, De Fijter JW, et al. Preemptive versus sequential prophylactic-preemptive treatment regimens for cytomegalovirus in renal transplantation: comparison of treatment failure and antiviral resistance. *Transplantation*. 2010;89:320-6.
43. López-Aladida R, Guiua A, Sanclemente G, López-Medrano F, Cofán F, Mosquera MM, et al; Group for Study of Infection in Transplantation of the Spanish Society of Infectious Diseases Clinical Microbiology GESITRA-SEIMC Spanish Network for Research in Infectious. Detection of cytomegalovirus drug resistance mutations in solid organ transplant recipients with suspected resistance. *J Clin Virol*. 2017;90:57-63.

44. Avery RK, Arav-Boger R, Marr KA, Kraus E, Shoham S, Lees L, et al. Outcomes in Transplant Recipients Treated With Foscarnet for Ganciclovir-Resistant or Refractory Cytomegalovirus Infection. *Transplantation*. 2016;100:e74-80.
45. Garrigue I, Moulinas R, Recordon-Pinson P, Delacour ML, Essig M, Kaminski H, et al. Contribution of next generation sequencing to early detection of cytomegalovirus UL97 emerging mutants and viral subpopulations analysis in kidney transplant recipients. *J Clin Virol*. 2016;80:74-81.
46. Le Page AK, Jager MM, Iwasenko JM, Scott GM, Alain S, Rawlinson WD. Clinical aspects of cytomegalovirus antiviral resistance in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2013;56:1018-29.
47. Sabe N, González-Costello J, Rama I, Niubó J, Bodro M, Roca J, et al. Successful outcome of ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection in organ transplant recipients after conversion to mTOR inhibitors. *Transplant Int*. 2012;25:e78-82.
48. Ozaki KS, Camara NOS, Nogueira E, Pereira MG, Granato C, Melaragno C, et al. The use of sirolimus in ganciclovir-resistant cytomegalovirus infections in renal transplant recipients. *Clin Transplant*. 2007;21:675-80.
49. Check B, John GT. Leflunomide for cytomegalovirus: bench to bedside. *Transpl Infect Dis*. 2012;14:111-20.
50. Avery RK, Mossad SB, Poggio E, Lard M, Budev M, Bolwell B, et al. Utility of leflunomide in the treatment of complex cytomegalovirus syndromes. *Transplantation*. 2010;90:419-26.
51. Brighta PD, Gompelsa M, Donatib M, Johnston S. Successful oral treatment of ganciclovir resistant cytomegalovirus with maribavir in the context of primary immunodeficiency: First case report and review. *J Clin Virol*. 2017;87:12-6.
52. Lawrence Drew W, Miner RC, Marousek GI, Chou S. Maribavir sensitivity of cytomegalovirus isolates resistant to ganciclovir, cidofovir or foscarnet. *J Clin Virol*. 2006;37:124-7.
53. Stolben S, Arms W, Renders L, Hummel J, Mühlfeld A, Stangl M, et al. Preemptive treatment of Cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients with letermovir: results of a Phase 2a study. *Transpl Int*. 2014;27:77-86.
54. Macesic N, Langsford D, Nicholls K, Hughes P, Gottlieb DJ, Clancy L, et al. Adoptive T cell immunotherapy for treatment of ganciclovir-resistant cytomegalovirus disease in a renal transplant recipient. *Am J Transplant*. 2015;15:827-32.

# Sobreinmunosupresión e infecciones oportunistas en pediatría

Mireia Aguirre<sup>a</sup>, Ángel Alonso<sup>b</sup>, Julia Fijo<sup>c</sup>, Santiago Mendizábal<sup>d</sup>, Anna Vila<sup>e</sup>, Ramón Vilalta<sup>f</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Nefrología Pediátrica, Hospital Universitario de Cruces, Baracaldo, Bilbao

<sup>b</sup> Servicio de Nefrología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid

<sup>c</sup> Servicio de Nefrología Pediátrica, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla

<sup>d</sup> Servicio de Nefrología Pediátrica, Hospital Universitario La Fe, Valencia

<sup>e</sup> Servicio de Nefrología Pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona

<sup>f</sup> Servicio de Nefrología Pediátrica, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona

Nefrología Sup Ext 2018;9(2):82-85

El objetivo de la presente revisión es describir cuáles son los patógenos más frecuentes en el contexto pediátrico, cómo es la historia natural y la evolución con tratamiento de estas infecciones y cuál es la actitud preventiva que podemos adoptar.

El hecho de *no poder medir el grado de inmunosupresión* que administramos a nuestros pacientes pediátricos cuando reciben un trasplante renal conlleva la aparición de infecciones oportunistas que condicionan la supervivencia, tanto del paciente como del injerto.

Se pretende analizar la situación de las infecciones oportunistas en la *era de la monitorización de los inmunosupresores* (en la que estamos ahora), mientras esperamos la futura *era de la monitorización de la inmunosupresión*.

## PATÓGENOS Y CUADROS CLÍNICOS MÁS FRECUENTES EN EL CONTEXTO PEDIÁTRICO DE LA SOBREINMUNOSUPRESIÓN

- Virus BK (VBK).
- Virus de Epstein-Barr (VEB).

- Citomegalovirus (CMV).
- Parvovirus B19.
- *Pneumocystis jirovecii*.
- Gripe.
- Infección urinaria.
- Fiebre de origen desconocido.

### Virus BK

- La viremia por el VBK con reacción en cadena de la polimerasa (PCR) positiva es frecuente en el trasplante renal pediátrico (15-25%), y la replicación es generalmente precoz durante el primer año postrasplante.
- Los factores predisponentes a la viremia por el VBK son la edad menor del receptor y la donación de cadáver.
- La incidencia de nefropatía por el VBK es de un 5-10% de los pacientes que tuvieron viremia por el VBK positiva y que fueron biopsiados. En ellos se pueden evidenciar los diversos grados de la nefropatía descritos en la bibliografía.
- La actitud terapéutica consiste en la disminución de la inmunosupresión, que consigue la eliminación de la viremia en la mayoría de los casos. Como pasos sucesivos se aceptan la disminución del anticalcineurínico, la supresión del micofenolato y la adición de un imTOR —inhibidores del ligando de la rapamicina en los mamíferos (*mammalian target of rapamycin*)— (sirolimus, everolimus).
- No hay estudios suficientes en población pediátrica que permitan asegurar la eficacia del tratamiento con gammaglobulinas, cidofovir, leflunomida o ciprofloxacino.

**Correspondencia:** Ramón Vilalta  
Servicio de Nefrología Pediátrica.  
Hospital Vall d'Hebron.  
Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129.  
08035 Barcelona.  
rvilalta@vhebron.net

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

- La respuesta celular adaptativa del sistema inmunológico del receptor es crítica para la evolución de la viremia por el VBK. La aparición de linfocitos T CD8+ y CD4+ específicos frente al VBK determina el aclaramiento de la viremia.
- La medición de la respuesta celular específica frente al VBK mediante técnica de interferón-gamma-ELISPOT se relaciona con la evolución de la viremia. La caracterización y el conocimiento progresivo de los subtipos del VBK (7 descritos hasta la actualidad) pueden ayudar a estratificar el riesgo de progresión y a definir estrategias como tratamientos dirigidos o vacunas.
- La mayoría de sujetos sanos tienen anticuerpos neutralizantes frente al VBK I, sin que se puedan detectar anticuerpos para los genotipos III y IV.
- La identificación de los cambios de aminoácidos en la porción VP1 de la cápside viral puede estar asociada al potencial patogénico del virus y a los distintos serotipos detectados.

### Infeción por adenovirus

- El adenovirus tiene una incidencia significativa en el trasplante renal pediátrico y es causa de neumonitis grave, hepatitis o cistitis hemorrágica.
- El tratamiento consiste en la disminución de la inmunosupresión. En pediatría está descrito el uso de cidofovir asociado a probenecid.
- Asimismo, se ha publicado el tratamiento con transferencia de células T específicas en trasplantados de médula ósea.

### Infeción por parvovirus B19

- Es un patógeno frecuente en la infancia y es causa de exantema súbito en niños sanos.
- En pacientes inmunosuprimidos hay que descartarlo en presencia de anemia hiporregenerativa crónica y/o recidivante.
- En casos graves puede considerarse el tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas.

### *Pneumocystis jirovecii*

- Es un patógeno común en las infecciones respiratorias de los niños sanos y es potencialmente grave en la población trasplantada.

- Los linfocitos T y B participan en la respuesta efectiva del huésped, para que los macrófagos alveolares actúen como fenómeno final. La infección se produce por aerosol, y a los 4 años de edad dos tercios de la población tiene anticuerpos.
- En pacientes trasplantados renales, la enfermedad puede estar causada por genotipos diferentes a los que ya han estado expuestos con anterioridad.

### Infeción urinaria

- Es la causa más frecuente de infección en el trasplantado renal pediátrico.
- Los factores de riesgo son la menor edad, la presencia de catéteres y la uropatía previa o concomitante.

### Fiebre de origen desconocido

- En la fiebre de origen desconocido en pacientes trasplantados es importante considerar etiologías no infecciosas como el síndrome linfoproliferativo postrasplante, el rechazo y la toxicidad medicamentosa, incluyendo sirolimus.

### Factores que se considera que condicionan la evolución de la infección debida a sobreinmunosupresión

- Influencia de los tratamientos y niveles de inmunosupresión.
- Papel de los polimorfismos genéticos.
- Biomarcadores asociados a la evaluación del riesgo de rechazo.

### *Influencia de los tratamientos y niveles de inmunosupresión*

- El exceso de inmunosupresión es una realidad en el trasplante renal.
- En pediatría, los episodios de fallecimiento con injerto funcionante se deben un 33% a infección, un 33% a causa cardiovascular y un 33% a otras causas entre las que está la neoplasia.

### *Papel de los polimorfismos genéticos en la sobreinmunosupresión*

- La expresión genética de polimorfismos no ligados directamente a la metabolización de fármacos como la P-glucoproteína (especialmente homocigosis para ABCB1) juega un papel en el daño tisular del injerto que lo predispone a la toxicidad.
- Los individuos sin expresión de CYP3A5 tienden a experimentar más eventos adversos con mayor gravedad, especialmente para tacrolimus.

### *Biomarcadores asociados a la evaluación del riesgo de rechazo*

- La monitorización del interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) intracelular o total y la interleucina 2 (IL-2) intracelular, antes y después del trasplante, puede ayudar a identificar receptores de trasplante de riñón e hígado con alto riesgo de rechazo agudo.
- La monitorización de la producción de IFN- $\gamma$  con estimulación específica del donante puede ayudar a identificar a los pacientes candidatos a la minimización de la inmunosupresión.
- La inhibición de la IL-2 puede reflejar la respuesta interindividual a los anticalcineurínicos (tacrolimus, ciclosporina).
- El CD30 soluble (sCD30) en el suero/plasma, antes y poco después del trasplante renal, se asocia con el resultado del injerto renal a largo plazo, pero su utilidad como biomarcador para predecir el rechazo agudo en el trasplante de órgano sólido todavía no está completamente claro.
- Un número bajo de células T reguladoras (Tregs) activadas (FoxP3 CD 25 high) circulantes puede ayudar a identificar receptores de trasplante renal con alto riesgo de rechazo agudo.
- Los niveles elevados de Tregs circulantes pueden ayudar a identificar receptores de trasplante renal con alto riesgo de desarrollar neoplasias.

## RECOMENDACIONES

Se recomienda la determinación de la PCR en sangre para el VEB, el CMV y el VBK cada 2 meses, aproximadamente.

Algunos centros determinan la PCR para el VBK en orina antes de hacerlo en sangre.

No se recomienda rituximab en el tratamiento de la viremia para el VEB cuando no hay manifestación clínica.

Se recomienda asociar un imTOR al tratamiento inmunosupresor con disminución del anticalcineurínico basal cuando se detecta viremia elevada y se pretende disminuir la inmunosupresión.

## CONSIDERACIONES

Se establece la necesidad de conocer sistemáticamente el estatus de donante y receptor para el VEB y el VBK cuando sea posible.

Se considera que la medida de la reactividad de las células T y B del donante para el CMV y el VEB mediante ELISPOT puede ayudar a entender la evolución de la enfermedad.

Asimismo, se considera que el genotipado/serotipado del VBK puede ayudar a correlacionar los datos con la evolución y establecer un posible pronóstico.

Se considera que la determinación de la expresión de proteínas de multirresistencia a fármacos (P-glucoproteína) y de metabolización de estas (CYP3A) puede ayudar a prevenir la toxicidad por anticalcineurínicos.

Se considera que el uso de biomarcadores, como la medida de la disminución de la fosforilación de células mononucleares inducida por los imTOR, la determinación de IL-2 y la determinación de células FoxP3 tolerogénicas, puede ser útil en el seguimiento de los pacientes pediátricos trasplantados.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses potencial relacionado con los contenidos de este artículo.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS RECOMENDADAS**

- Brunet M, Shipkova M, Van Gelder T, Wieland E, Sommerer C, Budde K, et al. Barcelona Consensus on Biomarker-Based Immunosuppressive Drugs Management in Solid Organ Transplantation. *Ther Drug Monit.* 2016;38 Suppl 1:S1-20.
- Feuchtinger T. Safe adoptive transfer of virus-specific T-cell immunity for the treatment of systemic adenovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 2006;134:64-76.
- Gavaldà J, Cabral E, Alonso E, Pérez-Romero P, Pérez A, Quintero J, et al. Influenza A H1N1/2009 infection in pediatric solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2012;14:584-8.
- Goto N, Futamura K, Okada M, Yamamoto T, Tsujita M, Hiramitsu T, et al. Management of Pneumocystis jirovecii Pneumonia in Kidney Transplantation to Prevent Further Outbreak. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med.* 2015;9 Suppl 1:81-90.
- Hartmann BC, Guba M. Biochemical monitoring of mTOR inhibitor-based immunosuppression following kidney transplantation: a novel approach for tailored immunosuppressive therapy. *Kidney Int.* 2005;68:2593-8.
- Kapusinszky B, Chen SF, Sahoo MK, Lefterova MI, Kjelson L, Grimm PC, et al. BK polyomavirus subtype III in a pediatric renal transplant patient with nephropathy. *Clin Microbiol.* 2013;51:4255-8.
- Nadeem S, Sukumaran L, Siegel DA, Jernigan SM, Greenbaum LA. Fever of Unknown Origin (FUO) in a pediatric kidney transplant recipient: Questions and Answers. *Pediatr Nephrol.* 2015;30:2109-13.
- Naesens M, Lerut E, Sarwal M, Van Damme B, Vanrenterghem Y, Kuypers DR. Balancing efficacy and toxicity of kidney transplant immunosuppression. *Transplant Proc.* 2009;41:3393-5.
- Pastrana DV, Ray U, Magaldi TG, Schowalter RM, Çuburu N, Buck CB. BK polyomavirus genotypes represent distinct serotypes with distinct entry tropism. *J Virol.* 2013;87:10105-13.
- Sanders-Pinheiro H, Da Silveira ST, Carminatti M, Braga LS, Marsicano EO, Magalhães GL, et al. Excessive immunosuppression in kidney transplant patients: prevalence and outcomes. *Transplant Proc.* 2012;44:2381-3.
- Sawinski D, Goral S. BK virus infection: an update on diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30:209-17.
- Shen Q, Xu H, Cao Q, Zhou LJ, Xu J, Fang XY, et al. Long-term remission of recurrent severe anemia as a result of parvovirus B19 infection in a pediatric renal transplant recipient. *Pediatr Transplant.* 2011;15:E76-9.
- Spatenka FJ. Urinary tract infections in pediatric renal transplant recipients. A two center risk factors study. *Pediatr Transplant.* 2001;13:881-6.
- Sy SK, Heuberger J, Shilbayeh S, Conrado DJ, Derendorf H. A Markov chain model to evaluate the effect of CYP3A5 and ABCB1 polymorphisms on adverse events associated with tacrolimus in pediatric renal transplantation. *AAPS J.* 2013;15:1189-99.
- Zarauza Santoveña A, García Meseguer C, Martínez Mejía S, Alonso Melgar A, Fernández Cambor C, Melgosa Hijosa M, et al. BK virus infection in pediatric renal transplantation. *Transplant Proc.* 2015;47:62-6.