



Infecciones en el Trasplante Renal

María Lopez Oliva^a, Belén Loeches^a

^a Servicio de Nefrología e Infecciosos. Hospital Universitario La Paz

Enlaces de Interés

- [Caso Clínico: Infección fúngica por Scedosporim apiospermum tras el trasplante renal](#)
- [Infección por Citomegalovirus en el Trasplante Renal. Documento de Consenso. Grupo Prometeo 2012](#)
- [Sobreinmunosupresión e Infecciones Oportunistas en el Trasplante Renal. Proyecto Prometeo 2017](#)
- [Caso Clínico relacionado: Complicación infecciosa postrasplante renal](#)

Fecha actualización: 13/03/2020

TEXTO COMPLETO

INTRODUCCIÓN

El éxito del trasplante se basa en la necesidad crónica de un tratamiento inmunosupresor que previene el rechazo del órgano pero que aumenta el riesgo de complicaciones como la enfermedad cardiovascular, las infecciones y las neoplasias.

La era moderna de la inmunosupresión en el trasplante comenzó en los años ochenta del pasado siglo con la aparición de la ciclosporina, a la que siguieron otros inmunosupresores que mejoraron los resultados del trasplante convirtiendo esta terapia en un tratamiento rutinario para los pacientes.

De forma paralela, a medida que se mejoraba en los tratamientos inmunosupresores se asistía a un incremento de las complicaciones infecciosas. Hoy en día, a pesar de las estrategias de prevención, las infecciones continúan siendo una importante causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes que reciben un trasplante renal [1].

En este capítulo revisaremos los factores de riesgo de infección así como las infecciones más comunes que ocurren en el periodo postrasplante.

Factores de riesgo

El riesgo de infección de un paciente viene determinado por la interacción de dos factores:

- 1.- La exposición epidemiológica antes del trasplante, reflejado por la colonización o la presencia de infecciones latentes que puedan reactivarse tras el mismo.
- 2.- El estado neto de inmunosupresión, que incluye no sólo el tratamiento inmunosupresor recibido sino también otras situaciones médicas o iatrogénicas que incrementan el riesgo de infección [2].

Los factores predisponentes para la infección se muestran en la (Tabla 1) [3].

Cronología de las infecciones postrasplante

Las infecciones en los pacientes trasplantados siguen un esquema de presentación de acuerdo al momento después del trasplante (Figura 1). Las infecciones precoces (dentro del primer mes postrasplante) son fundamentalmente debidas a patógenos nosocomiales, problemas quirúrgicos y en ocasiones derivadas del donante. Las infecciones por gérmenes oportunistas ocurren más tardíamente, entre el primer y el sexto mes postrasplante, coincidiendo con el periodo de máxima inmunosupresión. Por último, las infecciones tardías (a partir del 6º mes) pueden ser secundarias a microorganismos comunitarios u oportunistas en función del grado de inmunosupresión del receptor [4].

Este modelo temporal nos puede servir de ayuda inicialmente pero debemos conocer el tipo de inmunosupresión recibida así como el tipo y duración del tratamiento profiláctico, ya que ambas características pueden alterar de forma significativa la aparición de las infecciones.

INFECCIONES BACTERIANAS Infecciones del tracto urinario

Son las infecciones más frecuentes en los pacientes que reciben un trasplante renal. Su presentación

clínica es variable desde pacientes asintomáticos hasta cuadros clínicos graves [3] [5] [6] [7] [8].

La bacteriuria asintomática es un proceso común después del trasplante renal y en algunas series se presenta hasta en el 51 % de los pacientes en los primeros 3 años postrasplante. En los últimos años varios estudios clínicos prospectivos y randomizados han demostrado que el screening sistemático y el tratamiento antibiótico de las bacteriurias asintomáticas que se presentan más allá del 2º mes postrasplante (o tras la retirada del catéter doble jota) no aportan ningún beneficio al paciente y no se recomienda su tratamiento.

Las infecciones urinarias sintomáticas pueden localizarse en el tracto urinario inferior presentando los síntomas típicos de cistitis aguda como disuria, polaquiuria, dolor suprapúbico e incluso hematuria. En otros casos la infección afecta al tracto urinario superior en forma de pielonefritis del injerto, el cual es un cuadro que presenta mayor gravedad. Estos pacientes suelen presentar fiebre, escalofríos, dolor en la localización del injerto renal y hematuria. En el caso de pacientes varones la infección puede afectar también a la próstata, en forma de prostatitis bacteriana aguda o crónica. Los episodios agudos se caracterizan por fiebre, escalofríos, disuria y una próstata voluminosa e hipersensible. Los episodios crónicos de prostatitis deben considerarse en los pacientes con bacteriuria recurrente y se caracterizan porque los síntomas remiten entre episodios y la próstata parece normal a la palpación. Algunos pacientes pueden presentar síntomas de obstrucción o dolor perineal.

La mayoría de los episodios de infección urinaria en los pacientes trasplantados están causados por bacilos gramnegativos al igual que en la población general.

Escherichia coli es el agente patógeno más frecuente. *Pseudomonas aeruginosa* debe tenerse en cuenta también en estos pacientes y especialmente en los casos de pielonefritis del injerto. Entre las bacterias grampositivas *Enterococcus spp.* es el principal patógeno causante de infección urinaria, especialmente a partir de la sexta semana post-trasplante.

Debe sospecharse la posibilidad de infección por *Corynebacterium urealyticum* en pacientes que presenten síntomas crónicos de infección urinaria con cultivos negativos, uropatía obstructiva, cálculos de estruvita, o piuria con o sin hematuria microscópica sin otra causa desencadenante.

En el tratamiento empírico de la infección urinaria del paciente trasplantado deben incluirse antibióticos con actividad frente a microorganismos gramnegativos, teniendo en cuenta los patrones de susceptibilidad antimicrobiana de cada centro.

Las pautas de tratamiento dependerán de la gravedad del paciente. En pacientes sin criterios clínicos de sepsis puede emplearse ciprofloxacino 500 mg/12 horas, norfloxacino 400 mg/12 horas, trimetropim-sulfametoxazol 160/800 mg/12 horas (en pacientes que no lo estaban recibiendo en profilaxis), amoxicilina/clavulánico por vía oral (875/125 mg/12 horas o 1000/125 mg/12 horas de la formulación de liberación sostenida) o por vía intravenosa (1-2 gr/8 horas).

En los pacientes que presenten criterios clínicos de sepsis, previamente se hayan empleado antimicrobianos, haya una colonización previa o sospecha de pielonefritis deben incluirse antimicrobianos activos frente a enterobacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido, *P. aeruginosa* y *Enterococcus* spp.

No existen recomendaciones generales sobre la duración del tratamiento antibiótico. En general se recomiendan pautas de tratamiento de 10-14 días en función de la respuesta clínica. En pacientes que presenten infecciones tardías del tracto urinario inferior y sin criterios clínicos de sepsis pueden emplearse pautas más cortas de 5-7 días.

Si la infección urinaria se presenta de forma precoz y está presente el catéter ureteral en la vía urinaria se aconseja su retirada lo antes posible para evitar recaídas.

En los pacientes que presentan recaídas o infecciones recurrentes debe realizarse una ecografía renal y/o TAC abdominal para valorar la posibilidad de anomalías anatómicas de la vía urinaria y/o cistografía para evaluar la presencia de reflujo vésico-ureteral. En aquellos casos en los que no se demuestre ninguna alteración anatómica o reflujo se aconseja realizar un estudio urodinámico para descartar la presencia de vejiga neurógena ([Figura 2](#)).

Infecciones por *Clostridium difficile*

Clostridium difficile es un bacilo gram-positivo, anaerobio, que se encuentra en el ambiente. En los receptores de trasplante la infección por este microorganismo aumenta la mortalidad del paciente, las complicaciones del injerto, la estancia hospitalaria y los costes sanitarios [\[9\]](#) [\[10\]](#) [\[11\]](#) [\[12\]](#) [\[13\]](#) [\[14\]](#) [\[15\]](#) [\[16\]](#) [\[17\]](#) [\[18\]](#) [\[19\]](#).

La incidencia de infección por *C. difficile* en los pacientes trasplantados oscila entre el 0,5 % y el 16 % según las series estudiadas, presentándose habitualmente en los primeros 6 meses postrasplante, con una mayor incidencia entre el 6º y 10º día postrasplante.

Los factores de riesgo predisponentes de infección por *C. Difficile* son: uso de antibióticos de amplio

espectro (especialmente cefalosporinas de primera y segunda generación), inmunosupresores, empleo de esteroides previamente al trasplante, profilaxis con ganciclovir, hipogammaglobulinemia, edad avanzada, diabetes mellitus, cirugía gastrointestinal, y uso de sonda nasogástrica.

La forma de presentación es variable y abarca desde la colonización gastrointestinal asintomática, episodios leves de diarrea acuosa, y casos más severos de diarrea grave e inflamación del colón que pueden progresar a megacolon tóxico, sepsis, perforación intestinal y muerte. En general debe investigarse la posibilidad de infección por *C. difficile* en aquellos pacientes que presenten fiebre, dolor abdominal y leucocitosis no explicada por otra causa, independientemente de la presencia o no de diarrea.

El diagnóstico se basa en la presencia de cepas toxigénicas de *C. difficile* o bien una de sus toxinas en una muestra de heces procedente de un paciente sintomático. Para la detección de la toxina se emplean frecuentemente métodos comerciales de ELISA los cuales a pesar de una baja sensibilidad presentan un elevado valor predictivo negativo. En los casos en los que el test inicial es negativo, la repetición del test se realizará únicamente en aquellos casos en los que exista una alta sospecha clínica.

Para el control de la infección por *C. difficile* la primera medida que debe considerarse es la interrupción del tratamiento antibiótico en los casos en los que sea posible. En los pacientes en los que no pueda suspenderse, se aconseja que reciban antibióticos de espectro reducido o con escasa asociación con el desarrollo de infección por *C. difficile*.

Fidaxomicina se ha posicionado como una de los fármacos de primera línea para el tratamiento de la infección por *C. difficile*, presentando mejores resultados que vancomicina o metronidazol. De entre ellos cabe destacar un estudio post hoc en el que se comparó fidaxomicina con vancomicina en pacientes con tumores hematológicos o sólidos, donde fidaxomicina demostró proporcionar unas tasas de respuesta mantenida significativamente superiores (fidaxomicina 73,6 % vs. vancomicina 52,1 %, $p=0,003$). Además, también se ha visto que el uso de fidaxomicina en pacientes con insuficiencia renal crónica produce unas tasas de recurrencia inferiores a vancomicina, lo que le convierte en el tratamiento de elección en estos casos.

El tratamiento farmacológico de la infección por *C. difficile* en pacientes trasplantados puede realizarse según la siguiente pauta:

Primer episodio no grave (definida por la presencia de dolor abdominal leve o moderado, escasa

diarrea y ausencia de síntomas sistémicos) Se podrá utilizar uno de los siguientes fármacos:

¿ Vancomicina oral (125 mg/6 horas) vía oral durante 10 días.

¿ Fidaxomicina (dosis 200 mg/12 horas vía oral) durante 10 días

¿ Si no estuvieran disponibles ninguno de los agentes anteriores, se usará metronidazol 500 mg cada 8 horas, vía oral, durante 10 días

Primer episodio grave (definida por la presencia de dolor abdominal, leucocitos y fiebre junto con diarrea abundante) Se usará uno de los 2 agentes siguientes:

¿ Vancomicina oral (125 mg/6 horas) durante 10 ¿ 14 días. Esta dosis puede incrementarse hasta 500 mg/6 horas en casos de infección grave asociada a complicaciones (megacolon tóxico, ileo paralítico o fallo multiorgánico), debiendo además considerarse la posibilidad de tratamiento quirúrgico.

¿ Fidaxomicina (dosis 200 mg/12 horas vía oral) durante 10 ¿ 14 días

En los casos en los que no es posible la vía oral y presentan enfermedad severa:

¿ Metronidazol 500 mg cada 8 horas iv + vancomicina intracolónica 500 mg en 100 mL de salino cada 4-12 horas y/o vancomicina 500 mg 4 v/d mediante sonda nasogástrica si la terapia oral no es posible.

Tratamiento de la primera recurrencia: si el primer episodio fue tratado con metronidazol o con fidaxomicina se recomienda tratar con vancomimicina 125 mg/6 horas durante 10-14 días.

Si por el contrario, el tratamiento del primer episodio fue con vancomicina oral, se utilizará fidaxomicina (dosis 200 mg/12 horas vía oral) durante 10 ¿ 14 días o se empleará el tapering de vancomicina (dosis de 125mg):

Vancomicina cada 6 horas, de 10-14 días, a continuación

Vancomicina cada 12 horas, 7 días, a continuación

Vancomicina cada 24 horas, 7 días, a continuación

Vancomicina cada 2 o 3 días, de 2-8 semanas.

Para segundas recurrencias o posteriores se recomienda usar en dosis de tapering, vancomicina oral o fidaxomicina (dosis 200 mg /12 horas vía oral) o vancomicina 125mg mg/6 horas seguido de rifamiximina 400 mg 3 veces al día durante 20 días [15]

El trasplante fecal, es una alternativa al tratamiento antibiótico en pacientes con múltiples recurrencias de infecciones por *C. difficile*, pero hay poca experiencia en pacientes con trasplante de órgano sólido, y su uso aunque es controvertido, en algunos casos ha resultado eficaz,

Así mismo, actualmente, se aconseja, asociar al tratamiento antibiótico estándar, mencionado previamente, el tratamiento con Bezlotoxumab, en el primer episodio de infección por *C. difficile* en pacientes inmunodeprimidos (trasplante oncohematológicos y trasplante de órgano sólido) para prevenir las futuras recaídas.

Bezlotoxumab es un fármaco con un mecanismo de acción novedoso, y el primero en conseguir la indicación de prevención de recurrencias de la infección por *C. difficile*

Se trata de un anticuerpo monoclonal (IgG1 kappa) frente a la toxina B de *C. difficile* que actúa neutralizando la toxina B, lo cual se traduce en prevención del daño del epitelio intestinal y la respuesta inflamatoria asociada a la infección por *C. difficile*.

Las decisiones de la EMA y la FDA para actualizar Bezlotoxumab se han fundamentado en los resultados obtenidos de los ensayos clínicos MODIFY I y II. En los resultados conjuntos de ambos ensayos Bezlotoxumab comparado frente a placebo y añadido a la terapia antibiótica estándar, demostró una reducción de la recurrencia del 12.3 % (IC95 7.9-17.3) a las 12 semanas de su administración, lo que supone una disminución del 40 % del riesgo relativo de padecer una recurrencia, siendo los pacientes de mayor edad en los que se objetivó un mayor beneficio.

El mayor beneficio al realizar un análisis conjunto de ambos estudios se produjo en los mayores de 65 años (reducción absoluta: -16 %, reducción relativa: 50.9 %), en pacientes con enfermedad (infección por *C. difficile*) severa (RA: -11.7 %, RR: -52.4 %), pacientes inmunocomprometidos (RA: -12.8 %, RR: -46.8 %), y en los que habían sufrido un episodio previo de infección por *C. difficile* en los últimos 6 meses (RA: -16.1 %; RR: -39.2 %). En los pacientes con dos o más recurrencias el beneficio fue también claro, pero algo menor que en los que se administró en la primera recurrencia o primer episodio (RA: -13.1 %; RR -31.1 %).

Los resultados de los estudios referidos sugieren que el momento de administración de

Bezlotoxumab con respecto al inicio del tratamiento antibiótico estándar para la infección por *C. difficile* no afecta a la eficacia del fármaco, por lo que éste puede ser administrado en cualquier momento dentro de la duración del tratamiento antibiótico y al tratarse de una única dosis (10 mg/kg por vía intravenosa durante 60 minutos), se garantiza la adherencia al tratamiento por parte del paciente.

Tuberculosis

La tuberculosis (TBC) se presenta con mayor incidencia en los receptores de trasplante de órgano sólido que en la población general [20] [21] [22] [23] [24].

Los principales factores de riesgo de TBC en los pacientes trasplantados son la administración de OKT3 o anticuerpos antilinfocíticos, la intensificación de la inmunosupresión por rechazo y el uso de tacrolimus y micofenolato mofetilo frente a ciclosporina y azatioprina. Los factores de riesgo presentes en la población general, como la desnutrición, el tabaquismo o la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, son también aplicables en los receptores de trasplante.

Evaluación del candidato a trasplante

El primer paso para la prevención del desarrollo de TBC en el paciente trasplantado es la evaluación en el momento en el que el paciente es candidato a trasplante. En estos pacientes resulta muy importante investigar la existencia de antecedentes de infección o enfermedad tuberculosa, así como si recibió tratamiento y si éste fue realizado correctamente.

Además resulta imprescindible la realización de la prueba cutánea con PPD (purified protein derivative). Para interpretar esta prueba correctamente resulta necesario conocer si el candidato a trasplante ha recibido profilaxis frente a la infección tuberculosa latente (ITL) y si ha recibido vacunación con BCG (Bacilo de Calmette y Guérin).

En los pacientes con prueba cutánea con PPD positiva lo más importante es descartar la presencia de TBC activa. Para ello, en los pacientes sintomáticos o que presentan radiología compatible con TBC debe realizarse cultivo y PCR para micobacterias en sangre, esputo y orina. En los casos en los que no fuera posible la obtención de estas muestras estaría indicada la realización de broncoscopia con cultivo del broncoaspirado y del lavado broncoalveolar en los casos de pacientes sintomáticos o con radiología compatible.

En los pacientes con PPD negativo se aconseja su repetición en 7-10 días (efecto "booster"). Si la

induración en inferior a 5 milímetros se considera negativa. Sin embargo, si la induración es igual o superior a 5 milímetros se considera positiva.

El valor de otras técnicas como la cuantificación de la liberación de interferón-gamma en respuesta a antígenos de M. Tuberculosis deberá ser establecido en estos pacientes.

Tratamiento de la infección tuberculosa latente

Las indicaciones de tratamiento de la ITL en los candidatos a trasplante o en pacientes trasplantados son las siguientes:

1. Prueba cutánea con PPD igual o superior a 5 milímetros.
2. Antecedente de TBC previa tratada de forma incorrecta.
3. Antecedentes de contacto con paciente con TBC activa.
4. Presencia de hallazgos en la radiografía de tórax compatibles con TBC pasada no tratada (adenopatías calcificadas, lesiones fibróticas apicales, nódulo solitario calcificado, engrosamiento pleural).

Además se recomienda el tratamiento de la ITL en receptores de órganos procedentes de un donante que tenga historia o datos indicativos de TBC no tratada.

En cualquier caso se recomienda que antes de iniciar el tratamiento de la ITL se descarte la existencia de TBC activa (cultivo y PCR para micobacterias en sangre, esputo y orina).

Los pacientes con antecedente de TBC tratada correctamente no requieren tratamiento de ITL.

En los casos en los que se encuentre indicado, el fármaco de elección para el tratamiento de la ITL es la isoniacida (INH) (300mg/día) suplementada con vitamina B6 durante 9 meses. Este tratamiento debe iniciarse siempre que sea posible de forma previa a la realización del trasplante. Si no fuera posible finalizar dicho tratamiento antes del trasplante deberá completarse después de éste.

Además de la pauta habitual con INH, existen pautas alternativas como la rifampicina durante 4 meses, o la rifampicina con pirazinamida durante 3 meses o isoniazida más rifapentina una vez a la semana, durante 3 meses. Actualmente, se prefieren estas pautas de tratamiento más cortas, a los 6-9 meses de isoniazida. .

Sin embargo, no hay que olvidar que las pautas que incluyen rifampicina se aconsejan únicamente para su administración antes del trasplante, debido a las interacciones medicamentosas de éste fármaco con la terapia inmunosupresora.

En los casos de toxicidad por INH se recomienda retirar dicho fármaco, y tratar de completar la profilaxis con otras pautas únicamente en pacientes de muy alto riesgo como son los conversores recientes de la prueba con PPD. En estos casos puede emplearse levofloxacino con etambutol durante al menos 6 meses.

Tratamiento de la tuberculosis

El tratamiento de la tuberculosis en los pacientes trasplantados presenta la dificultad de la interacción de las rifamicinas (rifampicina, rifabutina o rifapentina) con los inhibidores de la calcineurina. Las guías europeas para el tratamiento de la tuberculosis en el paciente trasplantado renal recomiendan una pauta similar a la de la población general con 2 meses de tratamiento con INH, rifampicina y pirazinamida seguidas por INH y rifampicina durante 4 meses más. Otros autores consideran iniciar el tratamiento con la combinación de INH, pirazinamida y etambutol, evitando así el empleo de rifampicina que podría incluirse en los casos de enfermedad diseminada o con riesgo de resistencia a INH.

Los fármacos inyectables (estreptomicina, amikacina, kanamicina o capreomicina) así como otros fármacos de segunda línea deben reservarse para los casos de multirresistencia o cuando exista alguna limitación para el empleo de los fármacos de primera línea.

Para el tratamiento de mantenimiento en los pacientes estables y sin afectación extrapulmonar se recomienda el empleo de INH y etambutol o pirazinamida durante 12-18 meses (en aquellas pautas que no incluyeron rifampicina en el tratamiento de inicio). Esta duración puede acortarse a 12 meses si se asocia un tercer fármaco como levofloxacino o pirazinamida.

En aquellos casos en los que no pueda utilizarse INH ni rifampicina deben emplearse pautas de inducción y mantenimiento que incluyan de 4 a 6 fármacos durante al menos 24 meses.

INFECCIONES FÚNGICAS

Infecciones fúngicas [\[25\]](#) [\[26\]](#) [\[27\]](#) [\[28\]](#) [\[29\]](#)

Infección por *Pneumocystis jiroveci*

Este microorganismo es causante de infecciones severas pulmonares en los pacientes trasplantados en los primeros 3 a 6 meses postrasplante. Sin embargo actualmente con el uso de la profilaxis en los 6 primeros meses con trimetoprim-sulfametoxazol la incidencia de esta infección ha disminuido considerablemente.

La presentación clínica típica incluye fiebre, tos, disnea e hipoxemia. El diagnóstico se establece con la identificación del germen en el esputo inducido, en el lavado broncoalveolar o en muestras de biopsia transbronquial. El tratamiento de elección consiste en la administración de trimetoprim (20 mg/Kg/día) más sulfametoxazol (100 mg/kg/d) dividido en 3 dosis durante 21 días. Como tratamiento alternativo puede emplearse pentamidina intravenosa (2-4 mg/kg/d), atovaquona (750 mg/12 horas) o la combinación de dapsona (100 mg/día) con trimetoprim (20 mg/Kg/día dividido en tres dosis). En los casos en los que exista hipoxemia severa ($pO_2 < 70$ mmHg) se recomienda añadir esteroides al tratamiento antibiótico.

Dada la potencial agresividad del cuadro clínico se recomienda la profilaxis frente a este microorganismo en todos los pacientes trasplantados renales por un mínimo de 6 meses. Periodos más prolongados pueden indicarse en pacientes que requieren altas dosis de inmunosupresión. El agente profiláctico de primera elección es el trimetoprim-sulfametoxazol. En alérgicos puede usarse: dapsona, atovaquona o pentamidina inhalada. Si se va a usar dapsona, previamente hay determinar los niveles de glucosa-6 fosfato deshidrogenasa, para evitar los casos de hemólisis inducida por dapsona.

Otras infecciones fúngicas

Los pacientes trasplantados de riñón tienen las menores tasas de infección fúngica invasora de todos los trasplantes de órgano sólido. En estos pacientes las principales infecciones fúngicas que pueden presentarse son las producidas por *Candida* spp. y *Aspergillus* spp.

Entre las infecciones por *Candida* spp. destaca la candidemia y la candidiasis urinaria. Los principales factores de riesgo de candidemia son la presencia de catéteres venosos centrales, el empleo de antibioterapia de amplio espectro, la nutrición parenteral y la inmunosupresión. La especie de *Candida* spp. más frecuente es *C. albicans* la cual es causante de la mayoría de episodios de candidemia, seguida de *C. parapsilosis* y *C. glabrata*. El fármaco de elección para el tratamiento de la candidemia es el fluconazol (400 mg/día, precedido de dosis inicial de 800 mg). En aquellos casos de colonización por *C. glabrata*, tratamiento previo con azoles o presencia de sepsis grave o

shock séptico el tratamiento inicial de elección debe ser una equinocandina (caspofungina, anidulafungina o micafungina), las cuales presentan baja toxicidad y menores interacciones que los azoles.

La candiduria en el trasplante renal puede asociarse a infección de la vía urinaria superior o a obstrucción urinaria por la presencia de bolas fúngicas en la unión ureterovesical. Por ello en estos pacientes se suele tratar la candiduria tanto cuando es sintomática como asintomática. Para el tratamiento de la cistitis se recomienda el empleo de fluconazol 200 mg/día durante dos semanas. En los casos de resistencia a fluconazol puede emplearse una equinocandina o anfotericina B desoxicolato. En general no se recomienda la irrigación de la vejiga con anfotericina B salvo en casos de cistitis producidas por especies de *Candida* resistentes a fluconazol.

En los casos de pielonefritis debe emplearse fluconazol (200 mg-400 mg/día) durante dos semanas. En pacientes con infección por especies de *Candida* resistentes a fluconazol puede emplearse equinocandinas o la anfotericina B desoxicolato (0.5-0.7 mg/Kg/día) con o sin flucitosina (25 mg/Kg 4 veces al día) durante dos semanas. El tratamiento de las bolas fúngicas debe incluir la intervención quirúrgica además del tratamiento antifúngico.

La aspergilosis invasora (AI) constituye una de las principales infecciones fúngicas en los trasplantados de órgano sólido, aunque su frecuencia en el trasplante renal es inferior a la observada en otros tipos de trasplante como el pulmonar.

El periodo de máximo riesgo son los tres primeros meses postrasplante coincidiendo con el periodo de máxima inmunosupresión, aunque una vez transcurrido este periodo existe un riesgo elevado entre aquellos pacientes que requieren aumento del tratamiento inmunosupresor como consecuencia de rechazo crónico o disfunción del injerto y los que presentan fallo renal postrasplante.

El cuadro clínico más habitual es la aspergilosis pulmonar invasora, aunque puede existir también infección del sistema nervioso central y de los senos paranasales. Los síntomas clínicos de la aspergilosis pulmonar invasora son inespecíficos pudiendo presentarse tos, fiebre, dolor torácico y hemoptisis. Los signos radiológicos más frecuentes consisten en la presencia de nódulos o infiltrados cavitados siendo el signo del halo y de la media luna menos frecuentes que en el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Para el diagnóstico definitivo de aspergilosis invasora probada se requiere o bien el aislamiento del hongo en un cultivo procedente de una localización estéril o

bien la demostración histopatológica de hifas de *Aspergillus* spp. junto con la evidencia de daño tisular. Debido a la dificultad existente en muchos casos para la obtención de muestras mediante procedimientos invasivos, se han empleado métodos alternativos como la determinación sérica del antígeno de galactomanano, el cual presenta en estos pacientes menor sensibilidad y especificidad que en los pacientes sometidos a TPH. Esta sensibilidad y especificidad aumenta cuando este antígeno es determinado en muestras de lavado broncoalveolar.

El tratamiento de elección de la aspergilosis invasora es el voriconazol. El tratamiento alternativo es la anfotericina B liposomal. El papel del tratamiento antifúngico combinado no está bien establecido en estos pacientes aunque puede plantearse en casos de AI diseminada, mala respuesta clínica al tratamiento inicial o afectación del sistema nervioso central. En todos los casos hay que valorar la reducción de la inmunosupresión y monitorizar los niveles de fármacos inmunosupresores dado que la mayoría de antifúngicos empleados interaccionan con los inmunosupresores.

INFECCIONES VIRALES Citomegalovirus

La infección y enfermedad por CMV sigue siendo una de las principales preocupaciones de los médicos dedicados al cuidado de los pacientes trasplantados. Es una complicación frecuente en los pacientes que reciben un trasplante renal. Suele aparecer en el primer año postrasplante y cuando aparece tiene consecuencias directas e indirectas sobre el paciente y el injerto tanto a corto como a largo plazo [30] [31] [32] [33] [34] [35] [36] [37] [38] [39] [40] [41] [42] [43] [44].

En la era en la que las estrategias de prevención y monitorización viral no se usaban de forma generalizada la incidencia de infección y enfermedad por CMV eran elevadas (60 % infección y 30 % enfermedad) y tanto la combinación serológica frente al CMV entre el donante y el receptor como el uso de anticuerpos anti-linfocitarios se comportaban como importantes factores de riesgo de enfermedad por CMV. Esto sirvió para definir el riesgo de infección de los pacientes y clasificarlos en pacientes de alto, moderado o bajo riesgo de infección. Esta clasificación se sigue empleando actualmente para definir la estrategia de prevención.

Efectos clínicos

Los efectos que tiene la activación del CMV en pacientes trasplantados se pueden clasificar en efectos directos e indirectos.

Los efectos directos son bien conocidos, se relacionan con altas tasas de replicación viral y se presentan en forma de infección o enfermedad por CMV. Se define infección al aislamiento del virus,

la detección de proteínas virales (antigenemia) o la presencia de ADN/ARNm (viremia) del virus en cualquier líquido o tejido del organismo. También se conoce como replicación asintomática. La infección es primaria cuando el CMV se detecta en un individuo que previamente era CMV seronegativo. La infección es persistente cuando la detección del virus se mantiene de forma prolongada en el tiempo en pacientes que se encuentran asintomáticos y la infección es recurrente cuando se produce la detección del virus al menos cuatro semanas después de haberse controlado la primera infección.

La enfermedad por CMV se define cuando el paciente infectado presenta síntomas, bien en forma de síndrome viral o como afectación visceral. Se considera síndrome viral cuando existe fiebre $> 38^{\circ}\text{C}$, durante al menos 2 días en un periodo de 4 días, asociada a la presencia de leucopenia, trombocitopenia o elevación de transaminasas junto con la detección del virus en sangre. La afectación visceral por CMV se manifiesta por síntomas y signos en el órgano afectado. Las afectaciones viscerales más comunes son la neumonía, la enfermedad digestiva, la hepatitis, la encefalitis, la retinitis, la nefritis, la cistitis, la miocarditis y la pancreatitis. Para el diagnóstico de enfermedad se requiere la presencia de un cuadro clínico compatible junto con la presencia de lesiones histológicas en una biopsia y/o cultivo positivo para CMV.

Los efectos indirectos son más difíciles de reconocer y se deben a la interacción de bajas tasas de replicación viral con el sistema inmune. Se han asociado con un incremento de la morbilidad (infecciones oportunistas), pérdida del injerto y mortalidad a largo plazo.

Factores de riesgo Estado serológico de donante y receptor

El trasplante de un órgano procedente de un donante seropositivo frente a CMV a un receptor seronegativo (D+/R-) constituye el principal factor de riesgo de enfermedad por CMV en el trasplante renal y en el resto de trasplantes de órgano sólido. En los receptores seronegativos que requieran la administración de hemoderivados se recomienda la utilización de filtros de leucocitos.

Carga viral

La enfermedad por CMV se ha asociado con el grado de replicación viral, de forma que a mayor replicación mayor probabilidad de desarrollo de enfermedad. Otros factores que influyen en la carga viral son la estrategia de profilaxis y el estado de inmunosupresión del receptor.

Tratamiento inmunosupresor

Los inmunosupresores empleados para disminuir el riesgo de rechazo disminuyen la respuesta

inmune frente a CMV lo que favorece la replicación del virus latente. Entre estos inmunosupresores se encuentran la metilprednisolona, los agentes antilinfocitarios (inmunoglobulinas antilinfocitos y anti-timocito) y el mofetil micofenolato, el cual se ha asociado en trasplantados renales con mayor riesgo de enfermedad por CMV. Además el empleo de anticuerpos antilinfocíticos en inducción o para tratamiento del rechazo se ha asociado con un incremento de enfermedad por CMV.

Otros factores

En receptores de trasplante renal, la reactivación de otros beta-herpesvirus como el herpes virus tipo 6 y el tipo 7 se ha asociado con mayor riesgo de enfermedad por CMV. Además otros factores como la edad avanzada del donante, el injerto renal procedente de cadáver, el retrasplante, y las transfusiones repetidas de hemoderivados se han asociado con mayor riesgo de infección por CMV.

Estrategias de control del CMV

En los últimos años se ha avanzado en el manejo de esta complicación postrasplante debido a la aparición de fármacos antivirales eficaces en el control de la replicación viral, a la mejora en los métodos diagnósticos, al uso de estrategias de prevención y al mejor conocimiento de la respuesta inmune del huésped frente al CMV, consiguiendo disminuir el riesgo de infección y enfermedad por CMV, el riesgo de rechazo agudo y el riesgo de mortalidad y pérdida del injerto a largo plazo.

Las principales estrategias para la prevención de la enfermedad por CMV son la profilaxis universal y la terapia anticipada. La profilaxis universal consiste en la administración de antivirales a todos los pacientes en riesgo, aunque se encuentren asintomáticos y no existan datos microbiológicos de infección. La terapia anticipada se basa en la administración de tratamiento antiviral en pacientes asintomáticos pero que presentan replicación viral detectada mediante antigenemia o PCR. La profilaxis universal presenta la potencial ventaja de disminuir el riesgo de replicación de otros beta-herpesvirus, así como la prevención de los episodios de replicación asintomática, relacionados con los efectos indirectos del virus. Sin embargo, esta estrategia podría incrementar el riesgo de toxicidad y resistencia a los antivirales, y además, ha sido relacionada con el desarrollo de enfermedad tardía por CMV. Por otro lado, la terapia anticipada permite reducir el coste de la terapia antiviral, aunque depende de la disponibilidad logística de cada centro de trasplante para su realización. El uso de una u otra estrategia se establece, habitualmente, en base al riesgo de infección del paciente que viene establecido por la carga de inmunosupresión recibida y por la combinación serológica frente al CMV entre el donante y el receptor. Los pacientes con más riesgo, como son los receptores seronegativos que reciben un órgano seropositivo, reciben profilaxis

universal.

Recomendaciones para la prevención de enfermedad por CMV

El Grupo Español para el Estudio de las Infecciones en el Trasplante (GESITRA) ha publicado recientemente un documento de consenso en el que especifican recomendaciones para la prevención de enfermedad por CMV en el trasplante renal:

1. En pacientes D+/R- se recomienda profilaxis universal con valganciclovir (900 mg/día) durante un máximo de 6 meses postrasplante. Como alternativas pueden emplearse ganciclovir intravenoso (5 mg/Kg/día) o valaciclovir oral (2 gr/6horas) durante 3 meses. La terapia anticipada podría ser una alternativa en aquellos centros que puedan asegurar una monitorización adecuada de los pacientes. Asimismo, en pacientes que reciban tratamiento con anticuerpos antilinfocíticos se recomienda valganciclovir durante 3 meses o ganciclovir intravenoso durante al menos 14 días.

2. En receptores seropositivos para CMV se recomienda el empleo de terapia anticipada con valganciclovir (900 mg/12horas) o ganciclovir intravenoso (5mg/Kg/12horas) en caso de intolerancia oral, durante 14-21 días o hasta que la antigenemia o carga viral sea negativa o indetectable. Como alternativa puede emplearse profilaxis universal con valganciclovir (450-900 mg/día), valaciclovir oral (2 gr/6 horas) o ganciclovir intravenoso (5 mg/Kg/día) durante un máximo de 3 meses.

En los últimos años se ha puesto de manifiesto cómo la respuesta inmune celular, orquestada por los linfocitos T CD4 y CD8 específicos de CMV, desempeña un papel crucial en el control de la replicación viral.

El análisis de estas sub-poblaciones linfocitarias refleja la capacidad del paciente para controlar el virus, permite identificar pacientes en riesgo de desarrollar infección o enfermedad por CMV postrasplante y puede ayudar a los clínicos a definir mejor la estrategia de prevención específica para cada paciente.

Existen distintos métodos analíticos que evalúan la inmunidad celular específica. El principio básico de todos ellos consiste en la estimulación en un cultivo celular de las células T con antígenos del CMV. Tras la estimulación las células T son fijadas o teñidas con anticuerpos o se utiliza el sobrenadante para medir la liberación de citoquinas. Las técnicas usadas habitualmente son: Citometría de flujo con el empleo de tinción de tetrámeros y citoquinas intracelulares, Inmunoknow (ensayo de liberación de ATP), ensayo Spot inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISpot) y el

ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA ¿ quantiferon CMV) (Figura 3).

El único que está aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) es el inmunoknow, sin embargo éste no es específico de CMV y predice el riesgo de infección en general por lo que se usa como medida global de la inmunosupresión. El resto de técnicas tienen sus ventajas e inconvenientes siendo actualmente utilizadas en el ámbito de la investigación (Tabla 2).

La mayoría de estos ensayos no disponen de un punto de corte adecuadamente validado para definir la positividad, con excepción del quantiferon CMV para el cual un valor positivo se define por un nivel de IFN = 0,2 UI/ml.

Esta monitorización inmunológica está demostrando ser un avance importante en la capacidad de predecir qué pacientes tienen más riesgo de desarrollar la infección viral postrasplante y podría ser de utilidad en el control del CMV postrasplante, sin embargo a día de hoy, no se emplean de forma rutinaria.

Otra de las medidas que ha demostrado su utilidad, en estudios randomizados y prospectivos, como prevención de la infección o enfermedad por CMV ha sido el empleo de los inhibidores mTOR como parte del tratamiento inmunosupresor, bien utilizado de novo o como conversión precoz o tardía. El uso de este grupo de fármacos inmunosupresores se asocia con una disminución significativa del riesgo de padecer infección o enfermedad por CMV comparado con aquellos pacientes que no lo usaron, por lo que se recomienda su uso en pacientes con alto riesgo (D+/R-) o en aquellos pacientes con infecciones recurrentes o resistentes a los antivirales.

Tratamiento de la enfermedad por citomegalovirus

Tradicionalmente el tratamiento de la enfermedad por CMV se ha realizado con ganciclovir intravenoso. En la actualidad, disponemos además de valganciclovir, un derivado esterificado de ganciclovir que es hidrolizado rápidamente a ganciclovir tras su absorción en el intestino. Los resultados del estudio VICTOR, en el cual se incluyen mayoritariamente trasplantados renales, han demostrado eficacia similar entre ambos fármacos en términos de recurrencia clínica y virológica. En el consenso de GESITRA, se aconseja que en los pacientes con enfermedad leve o moderada se emplee valganciclovir (900 mg/12horas) pudiendo emplearse ganciclovir intravenoso en los pacientes con enfermedad grave o en situaciones en las cuales valganciclovir puede ser inadecuadamente absorbido. En estos pacientes, el tratamiento con ganciclovir intravenoso puede continuarse con valganciclovir oral cuando se produzca mejoría clínica.

La duración óptima del tratamiento frente al CMV se determinará en función de la evolución clínica y virológica del paciente, debiendo realizarse determinación semanal de carga viral o antigenemia para monitorizar la respuesta al tratamiento, el cual debe mantenerse hasta la obtención de una carga viral o antigenemia negativas. Sin embargo, en pacientes de alto riesgo se recomienda obtener dos cargas virales o antigenemias negativas de forma consecutiva con intervalo de una semana. En cualquier caso, la duración mínima del tratamiento no debe ser inferior a 14 días. En algunas formas de enfermedad por CMV, como en el caso de la afectación del tubo digestivo, la ocular y la del sistema nervioso central, en las cuales puede no evidenciarse viremia detectable, puede emplearse mayor tiempo de tratamiento en función de la evolución clínica e histológica.

Durante el tratamiento antiviral debe monitorizarse la función renal, ajustando las dosis de ganciclovir o valganciclovir en función del aclaramiento de creatinina. Además debe evitarse la reducción de los fármacos antivirales ante la presencia de leucopenia durante el tratamiento, aconsejándose inicialmente reducir la dosis de otras drogas potencialmente mielotóxicas como los derivados del ácido micofenólico, los inhibidores de la mTOR (sirolimus y everolimus), azatrioprina y cotrimoxazol. En los casos de leucopenia grave con recuento de neutrófilos inferior a 1000 cels/ml puede considerarse el empleo de factores estimulantes de colonias de granulocitos.

Una vez finalizado el tratamiento, en algunos pacientes puede considerarse la administración de profilaxis secundaria con valganciclovir (900 mg/d) durante 1-3 meses. Entre estos pacientes se encuentran aquellos con alto riesgo de recurrencia, como los que han presentado una primoinfección, alta carga viral al inicio del tratamiento, enfermedad multiorgánica y aquellos que han requerido un aumento de la inmunosupresión por rechazo.

Alternativas a ganciclovir y valganciclovir en el tratamiento de la enfermedad por citomegalovirus

En los pacientes que no presentan respuesta a ganciclovir debe sospecharse resistencia a dicho fármaco. En estos casos las decisiones terapéuticas deben basarse en el análisis de los genes UL97 y UL54, el estado inmune del paciente y la gravedad de la enfermedad. Las alternativas que pueden emplearse previamente a la disponibilidad de los test genotípicos son el cambio a inhibidores mTOR (si no lo tomaba previamente) y el aumento de la dosis de ganciclovir (más de 10 mg/Kg dos veces al día en pacientes con función renal normal) en pacientes con enfermedad leve y la combinación de ganciclovir y foscarnet o administrar únicamente foscarnet en los pacientes con una enfermedad clínica severa.

En aquellos pacientes en los que se detecte una mutación en el gen UL97 asociada a alto grado de resistencia (M460V/I, A594V, H520Q, L595S, C603W) se recomienda el cambio a foscarnet (60 mg/Kg/8 horas o 90 mg/Kg/12 horas). Sin embargo, si la mutación en el gen UL97 no confiere alto grado de resistencia pueden emplearse dosis altas de ganciclovir.

Los pacientes con mutación en el gen UL54 deberían recibir tratamiento con antivirales como letermovir o maribavir dado que dicha mutación confiere una panresistencia a ganciclovir, cidofovir y foscarnet.

Virus de Epstein-Barr

El virus de Epstein-Barr (VEB) se asocia con la enfermedad linfoproliferativa post-trasplante (ELPT) [45]. Esta entidad comprende un amplio espectro de situaciones clínicas que van desde el síndrome mononucleósico hasta el linfoma. Al igual que ocurre con el CMV, los receptores seronegativos que reciben un órgano procedente de un donante seropositivo son los pacientes con mayor riesgo de desarrollar ELPT. Otros factores de riesgo son la enfermedad por CMV, el empleo de OKT3 y anticuerpos antilinfocíticos, la duración de la inmunosupresión y el tipo de trasplante, siendo el trasplante renal uno de los de menor riesgo de ELPT con una incidencia del 1-2 %. Esta enfermedad se presenta fundamentalmente durante el primer año post-trasplante (ELPT precoz), aunque puede presentarse de forma tardía una vez transcurrido este periodo.

Manifestaciones Clínicas

La infección por VEB puede manifestarse como un síndrome mononucleósico (fiebre, faringitis, linfadenopatías, hepatoesplenomegalia y linfocitosis atípica), enfermedad específica de órgano (hepatitis, neumonitis, afectación gastrointestinal) o hemopatía (leucopenia, trombopenia, anemia hemolítica y síndrome hemofagocítico). Además de estas manifestaciones clínicas, la infección por el VEB puede desencadenar el desarrollo de ELPT, cuyos síntomas son variados y en muchos casos inespecíficos.

Diagnóstico

El diagnóstico definitivo de la ELPT se realiza mediante el hallazgo de las presentaciones típicas de esta entidad en el estudio anatomopatológico. En pacientes trasplantados la serología resulta poco útil como herramienta diagnóstica de infección primaria por VEB y de ELPT ya que en pacientes inmunosuprimidos la respuesta inmune humoral puede encontrarse retrasada o ausente. La determinación de la carga viral de VEB presenta buena sensibilidad pero escasa especificidad en el

diagnóstico de ELPT, lo que resulta en un buen valor predictivo negativo (90 %) pero escaso valor predictivo negativo (28-65 %), aunque valores elevados de carga viral en pacientes con sintomatología compatible apoyan el diagnóstico de ELPT.

Prevención de la enfermedad linfoproliferativa postrasplante

En la actualidad no existen estrategias de profilaxis universalmente aceptadas. Los datos procedentes de estudios donde se empleó aciclovir o ganciclovir en profilaxis son limitados y no permiten establecer una recomendación definitiva a este respecto. En algunos centros se ha empleado profilaxis antiviral en pacientes D+/R-, existiendo algunos datos en trasplantados renales que sugieren que la profilaxis antiviral podría reducir el riesgo de ELPT en estos pacientes.

El papel de la administración de inmunoglobulinas anti-VEB es incierto, habiéndose publicado estudios con resultados contradictorios por lo que en la actualidad no puede realizarse una recomendación definitiva.

Tratamiento de la enfermedad linfoproliferativa postrasplante

En la actualidad no existe consenso sobre la mejor estrategia de manejo terapéutico de la ELPT. Entre estas estrategias, la reducción de la inmunosupresión representa la primera actuación de tratamiento en estos pacientes, pudiendo resultar en una regresión de las lesiones de la ELPT hasta en el 50 % de los casos. En algunos casos de enfermedad localizada la reducción de la inmunosupresión puede acompañarse de la resección quirúrgica de las zonas afectadas. En otros casos, como en la afectación del sistema nervioso central, se ha empleado radioterapia local.

Por otro lado cada vez existen más datos que apoyan la administración del anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab) como siguiente paso después de la disminución del tratamiento inmunosupresor, aunque no se encuentran bien definidos los pacientes que más podrían beneficiarse de esta estrategia, así como la duración óptima del tratamiento.

Los antivirales aciclovir y ganciclovir se han empleado en la ELPT precoz de forma única o combinados con inmunoglobulinas. Debido a su mayor actividad frente al VEB, en los casos en los que se emplee tratamiento antiviral debe emplearse ganciclovir, aunque la eficacia de esta estrategia no se encuentra bien definida en ausencia de otras intervenciones como la reducción en la inmunosupresión o la terapia anti-CD20.

El empleo de quimioterapia citotóxica no parece indicado como tratamiento de primera línea en el

caso de la ELPT precoz, siendo menos controvertido su empleo en el caso de ELPT tardía, en la ELPT VEB-negativa, o cuando existe afectación del sistema nervioso central, así como en pacientes refractarios a otras estrategias de tratamiento.

La inmunoterapia adoptiva empleando células T citotóxicas específicas frente al VEB derivadas del donante se ha empleado con éxito en el trasplante de progenitores hematopoyéticos aunque la experiencia en el trasplante de órgano sólido es limitada y no permite realizar una recomendación a este respecto.

Virus Varicella zoster

Aproximadamente el 90 % de los receptores de trasplante de órgano sólido son seropositivos para el virus varicella zoster (VVZ) [46] [47].

Al igual que en la población general, la infección primaria, producida habitualmente por exposición directa a través de las lesiones cutáneas o por vía respiratoria, desencadena la varicela aguda la cual se manifiesta como fiebre y exantema vesicular y pruriginoso que se resuelve en 7-10 días. En ocasiones, la varicela aguda puede producir complicaciones graves como hepatitis, neumonitis, encefalitis y pancreatitis, las cuales pueden comprometer la vida del paciente.

Después de la infección primaria el virus permanece latente pudiendo reactivarse años después como herpes zoster en forma de exantema vesicular de distribución metamérica.

En general el diagnóstico puede sospecharse clínicamente dada la presencia de sintomatología clínica típica tanto de la varicela como del herpes zoster. Las pruebas de laboratorio pueden emplearse en los casos de presentación atípica o en aquellos en los que se sospeche enfermedad diseminada o visceral. Entre estas pruebas se encuentran la PCR y la inmunofluorescencia directa.

El tratamiento de la varicela es el aciclovir intravenoso a dosis de 10 mg/Kg/8horas, el cual debe iniciarse lo más precozmente posible dado que la mayor precocidad implica mayor eficacia. En los casos de enfermedad grave puede considerarse el empleo de inmunoglobulina intravenosa.

El herpes zoster puede tratarse de forma ambulatoria con aciclovir oral, valaciclovir o famciclovir. En los casos de afectación oftálmica y ótica debe emplearse aciclovir intravenoso.

La prevención frente al CMV empleada durante el periodo post-trasplante precoz puede prevenir la reactivación del VVZ y por tanto no es necesaria profilaxis adicional durante este periodo. En

aquellos pacientes que estén siendo valorados para trasplante y que sean susceptibles al VVZ debería administrarse la vacuna de virus atenuados Oka, la cual se ha mostrado segura y efectiva en pacientes con enfermedad renal avanzada. Esta vacuna deberá administrarse al menos 2-4 semanas previas a la realización del trasplante, aunque si la vacuna se administra de forma combinada con otros virus (parotiditis, sarampión, rubeola) debería administrarse al menos 4 semanas previas al trasplante. Una vez realizado el trasplante no se recomienda la vacunación frente a VVZ.

Los receptores seronegativos que hayan presentado exposición significativa al VVZ deben recibir profilaxis post-exposición. Las opciones para esta profilaxis incluyen la inmunoprofilaxis pasiva y/o el tratamiento antiviral.

Virus herpes simple

Los virus herpes simple tipo 1 y 2 (VHS-1, VHS-2) son alfa-herpesvirus [48]. La infección por VHS-1 se asocia típicamente a afectación orolabial y es adquirida generalmente durante la infancia y la adolescencia. El VHS-2 produce afectación genital aumentando su prevalencia progresivamente desde el inicio de la actividad sexual. En comparación con los pacientes inmunocompetentes, los receptores de trasplante presentan mayor frecuencia de enfermedad grave por este virus. En estos pacientes la mayoría de ocasiones la enfermedad se produce como consecuencia de la reactivación del virus latente.

La presentación clínica más frecuente de la infección por el virus herpes simple es la afectación orolabial, genital o perianal en forma de lesiones vesiculadas o ulcerativas que pueden extenderse localmente. Además en algunos casos puede producirse afectación diseminada o visceral como esofagitis, hepatitis, neumonitis y encefalitis.

El diagnóstico puede realizarse clínicamente cuando la infección se manifiesta con las típicas lesiones ulcerosas en boca y faringe. Sin embargo, en estos pacientes son frecuentes las presentaciones atípicas o graves por lo que la realización de técnicas de laboratorio como la PCR puede ser útil en casos de duda diagnóstica o de afectación diseminada o visceral.

El tratamiento de la enfermedad diseminada, visceral o de la afectación mucosa extensa debería realizarse con aciclovir intravenoso a dosis de 5-10mg/8horas. En casos de enfermedad grave podría igualmente considerarse la reducción de la inmunosupresión. En los casos de enfermedad cutánea limitada puede emplearse aciclovir, valaciclovir o famciclovir. En pacientes que no responden al tratamiento con aciclovir debe sospecharse resistencia a dicho fármaco, pudiendo emplearse

foscarnet como alternativa.

En los pacientes que reciben profilaxis frente a CMV durante el periodo postrasplante no resulta necesario realizar profilaxis frente al VHS. En aquellos casos de recurrencia después del final del tratamiento puede considerarse la administración de terapia supresora antiviral hasta que el nivel de inmunosupresión puede ser descendido.

Virus BK Epidemiología y factores de riesgo

El virus BK pertenece a la familia de los polyomaviridae al igual que el virus JC [49] [50] [51] [52] [53]. La infección primaria por el virus BK ocurre principalmente en la infancia, quedando posteriormente en estado latente en el urotelio por el que presenta un especial tropismo.

Aproximadamente el 80 % de la población general presenta anticuerpos frente al virus, habiéndose estimado la prevalencia de viruria, viremia y nefritis en el trasplante renal del 30 %, 13 % y 8 % respectivamente.

En situaciones de inmunosupresión el virus escapa del control inmunológico y da lugar a la aparición de reactivación viral (replicación viral asintomática) o a la presencia de enfermedad clínica (nefropatía por VBK en pacientes portadores de trasplante renal). La aparición de enfermedad no sólo depende del estado global de inmunosupresión sino que también depende de factores específicos del paciente y de la situación clínica para su desarrollo; de ahí que esta enfermedad sea típica de los pacientes con injerto renal y se produzca con mucha menos frecuencia en receptores de otros órganos sólidos, ya que el virus requiere para ejercer su patogenicidad la presencia de un daño o injuria en el lugar de la replicación viral, como es el urotelio.

Los factores de riesgo para el desarrollo de nefropatía por virus BK (NBK) son la serodiscordancia donante/receptor (D+/R-), la triple terapia con inhibidores de la calcineurina, el tratamiento con micofenolato mofetilo, incompatibilidad HLA, ser varón mayor de 50 años, el tiempo de isquemia, el trasplante de riñón procedente de cadáver y las lesiones isquémicas en el injerto.

Manifestaciones clínicas

La infección primaria se produce en la mayoría de las ocasiones sin síntomas específicos. La replicación viral en los pacientes trasplantados renales cursa de manera asintomática y la NBK se manifiesta como disfunción renal secundaria a nefropatía tubulointersticial, pudiendo presentarse ocasionalmente obstrucción ureteral e hidronefrosis.

Diagnóstico

Inicialmente la NBK no se asocia a sintomatología clínica, detectándose únicamente viruria de alto nivel, definida por la presencia de células ¿decoy¿ y carga viral en orina >107copias/ml. En la mayoría de estos pacientes la presencia de viruria de alto nivel se sigue, en un periodo que oscila entre semanas o pocos meses, de la detección de viremia >105 copias/ml.

El diagnóstico de la nefropatía por virus BK se realiza mediante biopsia renal en la que encontraremos las típicas inclusiones virales nucleares basofílicas en las células epiteliales y signos de inflamación con tubulitis, hallazgos similares a los descritos en un rechazo agudo celular. Con la técnica de inmunohistoquímica para SV40 podremos apreciar la tinción positiva nuclear e identificar al poliomavirus, lo que confirmaría el diagnóstico definitivo de nefropatía por virus BK. Según la extensión del infiltrado inflamatorio y la fibrosis asociada a la infección viral se establecen 3 patrones histológicos: Patrón A (cambios citopáticos virales con mínima o ausente inflamación y fibrosis tubular). Patrón B (cambios citopáticos virales con áreas de fibrosis e inflamación multifocal). Patrón C (escasos cambios citopáticos y extensa fibrosis tubular e inflamación).

Debido a la naturaleza focal de la NBK, en los casos en los que exista un alto grado de sospecha (p.e. pacientes con viremia mantenida con biopsia normal) debe realizarse una segunda biopsia.

Tratamiento

A día de hoy, no existen fármacos antivirales eficaces que sean capaces de controlar la replicación viral o curar la nefropatía por VBK, por lo que la principal estrategia terapéutica para la replicación del VBK así como de la NBK consiste en la monitorización virológica y la reducción de la inmunosupresión.

La monitorización virológica se recomienda que se realice mediante PCR de VBK en sangre de forma mensual durante los primeros 9 meses postrasplante y posteriormente cada 3 meses hasta el 2º año postrasplante. Así mismo se recomienda la monitorización de la viremia por VBK siempre que el injerto presente un deterioro de la función renal o si se realiza una biopsia renal de protocolo o por indicación clínica. Si la viremia es superior a 103 se debe confirmar en el plazo de 3 semanas la carga viral con nueva determinación de PCR en sangre para evaluar si aumenta, disminuye o se mantiene la viremia.

Existen otros métodos de monitorización viral como son la citología de orina (células decoy en orina) o la carga viral en orina (viruria). En los pacientes con alta replicación viral (presencia de células ¿decoy¿ o carga viral en orina >107 copias/ml debería determinarse la carga viral plasmática del

virus BK, de forma que si se detectan niveles mantenidos de viremia mayor a 10⁴ durante 3 semanas puede realizarse un diagnóstico de presunción de NBK y estaría indicada la realización de biopsia del injerto para realizar un diagnóstico definitivo de NBK. Con esta estrategia el 80-90 % de los pacientes en riesgo de NBK pueden ser identificados antes del desarrollo de afectación histológica y disfunción renal.

En relación con la reducción de la inmunosupresión no existe una pauta establecida debido a la falta de estudios prospectivos y randomizados y a las diferencias poblacionales entre los distintos estudios. Algunas de las estrategias recomendadas serían:

Estrategia 1: Reducción del inhibidor de calcineurina entre un 25-50 %, seguido de la reducción del antimetabolito un 50 % y en un tercer momento la suspensión del antimetabolito.

Estrategia 2: Disminución del antimetabolito un 50 %, seguido de la reducción del inhibidor de calcineurina entre un 25-50 % y posteriormente suspensión del antimetabolito.

En las situaciones de infección por VBK persistente (> 3 meses de duración) se pueden intentar otras estrategias como son el cambio de tacrolimus por ciclosporina, el cambio de inhibidor de calcineurina por inhibidor de mTOR, el cambio del antimetabolito por leflunomida o la asociación de inmunoglobulinas intravenosas. Sin embargo, estas estrategias no están soportadas por estudios randomizados y se apoyan en estudios observacionales.

Para los casos de nefropatía por VBK con niveles sostenidos de viremia a pesar de una reducción en la inmunosupresión puede considerarse el empleo de fármacos antivirales como cidofovir, asumiendo el riesgo añadido de nefrotoxicidad de este fármaco.

Virus respiratorios

Entre los virus respiratorios se incluyen una gran variedad de virus que se han identificado como causantes de importante morbilidad y mortalidad en los pacientes trasplantados. Entre ellos se incluyen el virus influenza, virus respiratorio sincitial (VRS), parainfluenza, rinovirus, metapneumovirus humano, coronavirus y bocavirus [54]. Todos estos virus comparten algunas características comunes en los receptores de trasplante como la estacionalidad de sus infecciones, el amplio rango de manifestaciones clínicas las cuales no son características de ninguno de ellos y que oscila entre cuadros catarrales leves y neumonías graves y la mayor frecuencia de presentaciones atípicas y complicaciones.

Debido a que no puede realizarse una distinción clínica entre estos virus, el estudio diagnóstico debe incluir técnicas de amplio espectro de detección y que estarían especialmente indicadas en el periodo post-trasplante precoz, ante situaciones que conlleven aumento de inmunosupresión o durante los picos estacionales. En general, en todos los pacientes con sospecha de infección por virus respiratorios debería realizarse un aspirado nasofaríngeo para la realización de test de diagnóstico rápido que permiten detectar alguno de estos virus como influenza o VRS. Los resultados negativos de estos test no descartan la presencia de infección por lo que la realización de otras técnicas como PCR, inmunofluorescencia directa o cultivo pueden estar indicadas según la disponibilidad de cada centro. En los casos en los que las muestras respiratorias de vías altas no resulten diagnósticas y exista evidencia radiológica de afectación de las vías aéreas inferiores debe plantearse la realización de lavado broncoalveolar.

Tratamiento y prevención de la infección por virus Influenza

Existen dos clases de fármacos antivirales para el tratamiento de la influenza, los inhibidores M2 (amantadina y rimantadina), los cuales son eficaces únicamente frente a influenza A, y los inhibidores de la neuraminidasa (zanamivir y oseltamivir) que son efectivos frente a influenza A y B. En receptores de trasplante el tratamiento con estos fármacos ha demostrado disminuir las complicaciones infecciosas, la duración de los síntomas y la mortalidad.

Los pacientes con sospecha o diagnóstico de certeza de influenza deberían ser aislados del resto de pacientes, tomándose precauciones de aislamiento respiratorio. La vacunación inyectable de virus inactivados se ha mostrado eficaz y segura en los pacientes trasplantados y debe recomendarse a todos los pacientes. La vacuna inhalada de virus atenuados no se recomienda en la población de pacientes trasplantados. En caso de exposición a un individuo con infección gripal debe plantearse en las primeras 48 horas la administración de oseltamivir (75 mg/24 horas) durante 5 días.

Tratamiento y prevención de la infección por virus respiratorio sincitial

Los pacientes con sospecha o infección confirmada por el VRS deberían ser aislados del resto de pacientes. Aunque la administración profiláctica de inmunoglobulina específica y de palivizumab se ha mostrado eficaz en la población pediátrica, en los pacientes adultos receptores de trasplante de órgano sólido su eficacia no ha sido evaluada.

En los pacientes infectados puede considerarse una reducción en la inmunosupresión, especialmente en aquellos que presentan enfermedad grave. La ribavirina en aerosol ha sido aprobada para el

tratamiento de infecciones respiratorias por el VRS, aunque los datos sobre la verdadera eficacia de este fármaco en los receptores de trasplante son todavía limitados.

Tratamiento y prevención de la infección por virus parainfluenza

Los pacientes con sospecha o infección confirmada por este virus deberán aislarse del resto de pacientes. En la actualidad no se ha aprobado la administración de vacunas ni de tratamiento antiviral de forma profiláctica en estos pacientes. Aunque ha sido considerado por algunos autores, no existen recomendaciones generales sobre el empleo de ribavirina en estos pacientes.

Parvovirus B19

El Parvovirus B19 pertenece a la familia Parvoviridae y se encuentra distribuido ubicuamente en la naturaleza [55]. La infección ocurre generalmente entre los 5 y los 15 años de edad, de forma que el 80 % de los adultos presentan seropositividad frente a este virus. La incidencia de infecciones por Parvovirus B19 en los pacientes trasplantados es del 2 %, aunque se ha evidenciado desarrollo de viremia en aproximadamente el 30 % de los pacientes trasplantados. En estos pacientes, la anemia es el síntoma principal presentándose en prácticamente el 100 % de los pacientes, por lo que ante la presencia de anemia no justificada en un paciente trasplantado debe investigarse la posibilidad de infección por este virus. Otros síntomas incluyen la fiebre, las artralgias y el rash.

Para el diagnóstico de infección por este virus se recomienda la realización de serología (IgG e IgM) junto con PCR en suero o sangre total. En aquellos casos donde exista alta sospecha de infección por Parvovirus B19 y estas pruebas resultan negativas puede considerarse el estudio de médula ósea.

Para el tratamiento de los pacientes con infección sintomática se recomienda el empleo de inmunoglobulina intravenosa (400 mg/Kg/día) durante 5 días. En los casos de no respuesta o de recaída puede iniciarse otro ciclo de inmunoglobulinas a la misma dosis y duración del ciclo anterior.

Virus herpes 6 y 7

Los virus herpes 6 y 7 (VH-6 y VH-7) forman parte de los beta-herpesvirus linfotrópos los cuales producen generalmente infección primaria en los primeros años de vida [56] [57]. Esta primoinfección puede ser asintomática o bien manifestarse en forma de fiebre, rash o síntomas respiratorios. En los pacientes trasplantados la mayoría de las infecciones se producen como consecuencia de una reactivación de virus latentes generalmente durante el primer mes post-trasplante. En el caso de la infección por VH-6 la infección suele manifestarse por un síndrome viral similar al producido en la infección por CMV. Además, se han comunicado casos de hepatitis,

gastroenteritis, neumonitis y encefalitis. Por el contrario, los datos sobre la sintomatología de la enfermedad por VH-7 no se encuentran bien documentados.

Para el diagnóstico se recomienda el empleo de PCR cuantitativa, siendo la serología de escaso valor debido a su escasa sensibilidad y especificidad en pacientes inmunocomprometidos.

Los pacientes que presenten coinfección por CMV y VH-6 o VH-7 no requieren tratamiento adicional al de la infección por CMV. En los pacientes que presenten infección exclusiva por VH-6 no se recomienda el tratamiento de forma sistemática excepto en los casos de enfermedad grave como la encefalitis. Para este tratamiento se han empleado foscarnet, ganciclovir y cidofovir. El VH-7 puede presentar resistencia a ganciclovir. Además del tratamiento antiviral se recomienda disminuir el grado de inmunosupresión.

Virus herpes 8

La infección primaria por virus herpes 8 (VH-8) se asocia en individuos inmunocompetentes con síntomas como diarrea, fatiga, rash y linfadenopatías [56] [58]. En estos pacientes se produce una respuesta inmune específica que controla la replicación del VH-8 y previene su progresión a enfermedad neoplásica. Por el contrario, en pacientes inmunosuprimidos, como en los receptores de trasplante, la infección por VH-8 se asocia frecuentemente con neoplasias como el sarcoma de Kaposi (SK), la cual se manifiesta en forma de lesiones muco-cutáneas con diseminación visceral, incluyendo el órgano trasplantado, en un tiempo medio de 30 meses post-trasplante. Además de con el SK, el VH-8 se ha relacionado con linfomas y con la enfermedad de Castleman.

A diferencia de la mayoría de herpes virus, el VH-8 no se encuentra distribuido ubicuamente en la naturaleza sino que su prevalencia varía dependiendo de la región geográfica. De esta forma, la seroprevalencia estimada oscila entre el 0-5 % de Norteamérica, el 5-20 % del área mediterránea y al menos el 50 % en algunas regiones de África. Por tanto, la incidencia de infección activa por VH-8 en pacientes trasplantados viene influenciada por estas diferencias geográficas.

Para el diagnóstico de infección aguda la serología tiene un papel limitado. La inmunohistoquímica empleando anticuerpos monoclonales puede resultar útil para el diagnóstico de SK y otras neoplasias angioproliferativas, al igual que las técnicas de PCR.

El aspecto más importante del tratamiento de esta infección es la reducción de la inmunosupresión y el uso de inhibidores mTOR. En los pacientes cuyas lesiones no presenten mejoría a pesar de la

reducción de la inmunosupresión puede plantearse la cirugía, la radioterapia o la quimioterapia. Los beneficios del tratamiento antiviral no están bien definidos se han comunicado casos de buena respuesta a foscarnet en trasplantados renales con afectación medular y hemofagocitosis.

Norovirus

Los norovirus forman parte de la familia Caliciviridae y representan la principal causa de gastroenteritis aguda en adultos y la segunda más frecuente en niños. La infección puede transmitirse a partir de agua o comida contaminada, familiares, trabajadores sanitarios y a través de fuentes ambientales [59] [60] [61]. A diferencia de los pacientes inmunocompetentes donde la infección se presenta fundamentalmente en invierno y los síntomas duran pocos días, en los pacientes trasplantados la infección por norovirus no presenta un claro patrón estacional y puede producir diarrea crónica y fluctuante y pérdida importante de peso. En estos pacientes el virus es liberado en las heces durante largos periodos de tiempo pudiendo detectarse mediante PCR cuantitativa la cual es la técnica diagnóstica más ampliamente empleada para el diagnóstico. En la actualidad no se dispone de vacunas ni antivirales específicos frente a Norovirus por lo que el tratamiento consiste principalmente en medidas de soporte siendo necesario en algunos casos ajustar el tratamiento inmunosupresor.

TABLAS

Tabla 1 - Factores que contribuyen a las infecciones postrasplante
Factores pre-operatorios: <ul style="list-style-type: none">- Sexo femenino- Alteraciones metabólicas: Uremia, malnutrición, diabetes mellitus- Tratamientos inmunosupresores previos recibidos- Inmunodeficiencias subyacentes: Enfermedades autoinmunes, hipogammaglobulinemia, alteración del sistema del complemento, otras enfermedades (HIV)- Diálisis prolongada- Neutropenia o linfopenia
Factores intra-operatorios: <ul style="list-style-type: none">- Integridad de la barrera mucocutánea (catéteres, vías periféricas, drenajes)- Dificultades técnicas durante la cirugía: Sangrado, instrumentación prolongada.- Uso de catéteres ureterales- Doble uréter- Retrasplante
Factores post-operatorios: <ul style="list-style-type: none">- Tratamiento inmunosupresor recibido: Tipo, secuencia temporal, intensidad y dosis acumulada- Rechazo del injerto y tratamiento- Manipulación de la vía urinaria- Disfunción del injerto renal- Infecciones virales: CMV, hepatitis B, hepatitis C

Tabla 1.

Tabla 2: Métodos analíticos específicos de la respuesta mediada por linfocitos T frente al CMV

	Ensayo de liberación de ATP	Quantiferon CMV	ELISpot	Tinción de citoquinas intracelulares (citometría de flujo)	Tinción de pentámeros (citometría de flujo)
Ventajas	Autorizado FDA	Aprobado Unión europea Alta sensibilidad	Alta sensibilidad	Alta sensibilidad Rápida	Alta sensibilidad
Inconvenientes	No específico	Poco versátil – dirigido a población europea Determinación sólo de células T CD8	No diferencia entre LT CD4 y LT CD8 Requiere lector de ELISpot	Actualmente como herramienta de investigación	Requiere conocer el tipo de HLA individual

Tabla 2.

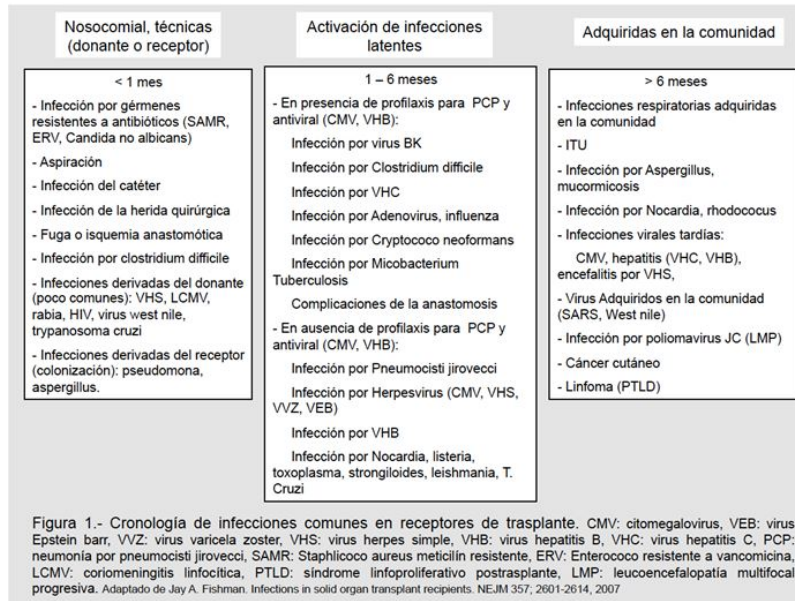


Figura 1.

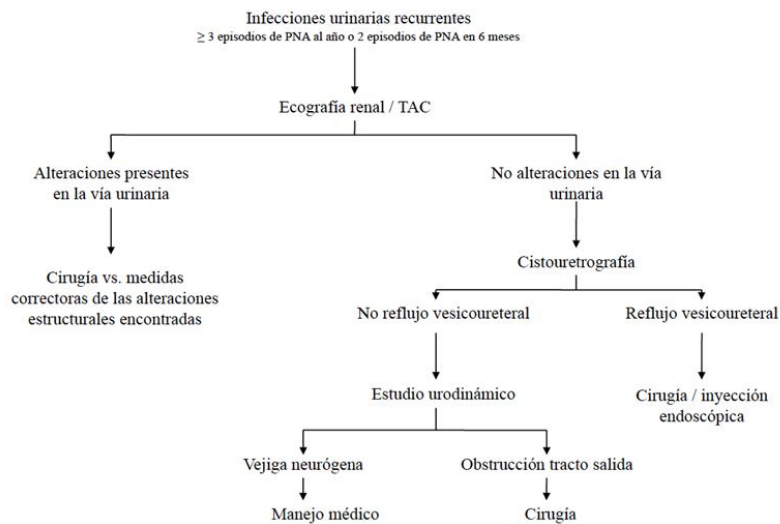


Figura 2: Propuesta de manejo clínico de las infecciones urinarias recurrentes (modificado de S. Mitra⁶)

Figura 2.

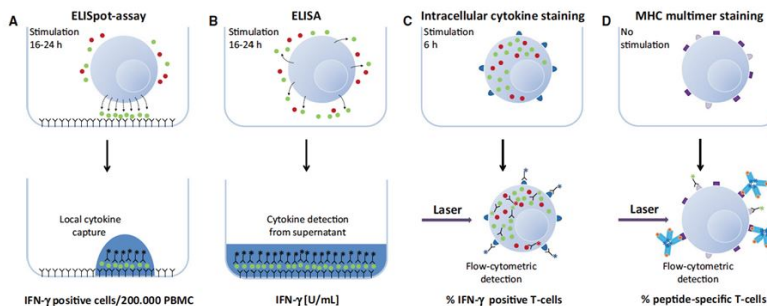


Figura 3: Métodos específicos de CMV para la determinación de la inmunidad celular específica

Figura 3.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ko KS, Cho DO, Ahn JH, Lee TW et al. Infections after renal transplantation. *Transplant Proc* 1994; 26: 2072-2074. [Pubmed]
2. Morris PJ, Knechtle SJ. *Kidney transplantation. Principles and practice.* 7th edition. Panamericana [Pubmed]
3. Souza RM, Olsburgh J. Urinary tract infection in the renal transplant patient. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008;4:252-64. [Pubmed]
4. Karuthu S, Blumberg EA. Common infections in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 2058-2070. [Pubmed]
5. Vidal E, Torre-Cisneros J, Blanes M et al. Bacterial urinary tract infection after solid organ transplantation in the RESITRA cohort. *Transpl Infect Dis* 2012; 14: 595-603. [Pubmed]
6. S Mitra, GJ Alangaden. Recurrent urinary tract infections in Kidney transplant recipients. *Curr Infect Dis Rep.* 2011; 13: 579-587. [Pubmed]
7. Fiorante S, López-Medrano F, Lizasoain M et al. Systematic screening and treatment of asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients. *Kidney Int.* 2010 Oct;78(8):774-81 [Pubmed]
8. Origüen J, López-Medrano F, Fernández-Ruiz M et al. Should Asymptomatic Bacteriuria Be Systematically Treated in Kidney Transplant Recipients? Results From a Randomized Controlled Trial. *Am J Transplant.* 2016 Oct;16(10):2943-2953.
9. Oscar Len, Dolores Rodriguez-Pardo, Joan Gavaldà et al. Outcome of Clostridium difficile-associated disease in solid organ transplant recipients: a prospective and multicentre cohort study. *Transpl Int* 2012; 25: 1275-1281. [Pubmed]
10. Boutros M, Al-Shaibi M, Chan G, et al. Clostridium difficile colitis: increasing incidence, risk factors, and outcomes in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 2012; 93: 1051-7. [Pubmed]
11. M. P. Bauer, E. J. Kuijper and J. T. van Dissel. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for Clostridium difficile infection (CDI). *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 1067-1079. [Pubmed]
12. Cornely OA, Crook DW, Esposito R, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with Clostridium difficile in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2012; 12: 281-9. [Pubmed]
14. Mullane KM, Cornely OA, Crook DW, Golan Y, Louie TJ, Miller MA, et al. Renal impairment and clinical outcomes of Clostridium difficile infection in two randomized trials. *Am J Nephrol* 2013;38(1):1-11. DOI:10.1159/000351757; PMID: 23796582
15. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis.* 2018;66(7):e1e48
16. Lin SC, Alonso CD, Moss AC. Fecal microbiota transplantation for recurrent Clostridium difficile infection in patients with solid organ transplants: an institutional experience and review of the literature. *Transpl Infect Dis.* 2018 Dec;20(6):e12967 [Pubmed]
17. Gerding DN, Kelly CP, Rahav G, Lee C, Dubberke ER, et al. Bezlotoxumab for prevention of recurrent Clostridium difficile infection in patients at increased risk for recurrence. *Clin Infect Dis*

2018;67(5):649-656. [Pubmed]

18. Villafuerte Gálvez JA, Kelly CP. Bezlotoxumab: anti-toxin B monoclonal antibody to prevent recurrence of *Clostridium difficile* infection. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;11(7):611-622. doi:10.1080/17474124.2017.1344551. [Pubmed]

19. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, Kelly C, Nathan R, et al. Bezlotoxumab for prevention of recurrent *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 2017;376(4):305-317. [Pubmed]

20. Aguado JM, Torre-Cisneros J, Fortún J et al. Documento de consenso para el tratamiento de la tuberculosis en pacientes con trasplante de órgano sólido. *Enf Inf Microbiol Clin* 2009; 27: 465-73. [Pubmed]

21. Muñoz P, Rodríguez C, Bouza E. *Mycobacterium tuberculosis* infection in recipients of solid organ transplants. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 581-7. [Pubmed]

22. Torre-Cisneros J, Castón JJ, Moreno J et al. Tuberculosis in the transplant candidate: importance of the early diagnosis and treatment. *Transplantation* 2004; 77: 1376-80. [Pubmed]

23. Vikrant S, Agarwal SK, Gupta S, et al. Prospective randomized control trial of isoniazid chemoprophylaxis during renal replacement therapy. *Transpl Infect Dis* 2005; 7: 99-108. [Pubmed]

24. Sterling TR, Njie G, Zenner D, Cohn DL, Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. *MMWR Recomm Rep*. 2020 Feb 14;69(1):1-11 [Pubmed]

25. Martin S, Fishman J: AST Infectious Diseases Community of Practice. *Pneumocystis pneumonia* in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9: S227&S233.

26. Singh N: Antifungal prophylaxis for solid organ transplant recipients: Seeking clarity amidst controversy. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 545&553. [Pubmed]

27. Tolkoff-Rubin NE, Rubin RH: Opportunistic fungal and bacterial infection in the renal transplant recipient. *J Am Soc Nephrol* 1992; 2 [Suppl]: S264&S269.

28. Abbott KC, Hypolite I, Poropatich RK et al. Hospitalizations for fungal infections after renal transplantation in the United States. *Transpl Infect Dis* 2001: 203&211. [Pubmed]

29. Patel R, Paya CV: Infections in solid-organ transplant recipients. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 86&124. [Pubmed]

30. Torre-Cisneros J, Fariñas MC, Castón JJ 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. [Pubmed]

31. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM et al. International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transplantation* 2010; 89: 779-95. [Pubmed]

32. Emery VC, Sabin CA, Cope AV et al. Application of viral-load kinetics to identify patients who develop cytomegalovirus disease after transplantation. *Lancet* 2000; 355: 2032-6. [Pubmed]

33. San Juan R, Aguado JM, Lumbreras C et al. Impact of current transplantation management on the development of cytomegalovirus disease after renal transplantation. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 875-82. [Pubmed]

34. Humar A, Lebranchu Y, Vincenti F et al. The efficacy and safety of 200 days valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients. *Am J Transpl* 2010; 10: 1228-37.

35. Reischig T, Jindra P, Hes O et al. Valacyclovir prophylaxis versus preemptive valganciclovir therapy to prevent cytomegalovirus disease after renal transplantation. *Am J Transplant* 2008; 69-77. [Pubmed]
36. - Sagedal S, Nordal K.P, Hartmann A, Sund S, Scott H et al. The Impact of cytomegalovirus infection and disease on rejection episodes in renal allograft recipients. *AJT* 2002; 2: 850-56.
37. - Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplantation. *AJT* 2013; 13: 93-106. [Pubmed]
38. - María José Pérez-Sola, Juan José Castón, Rafael Solana, et al. Indirect effects of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008, 26(1): 38-47. [Pubmed]
39. - Hodson E. M, Jones C.A, Webster A.C, Strippoli G, Barclay P et al. Antiviral medications to prevent cytomegalovirus disease and early death in recipients of solid-organ transplants: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet* 2005; 365: 2105-15. [Pubmed]
40. - Hartmann A, Sagedal S, Hjelmesaeth. The natural course of cytomegalovirus infection and disease in renal transplant recipients. *Transplantation* 2006; 82: S15-S17.
41. - 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(12): 1678-89. [Pubmed]
42. - 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(6): 1697-706. [Pubmed]
43. Tedesco-Silva H, Felipe C, Ferreira A et al. Reduced Incidence of Cytomegalovirus Infection in Kidney Transplant Recipients Receiving Everolimus and Reduced Tacrolimus Doses. *Am J Transplant.* 2015 Oct;15(10):2655-64 [Pubmed]
44. Pascual J, Berger SP, Witzke O et al. Everolimus with Reduced Calcineurin Inhibitor Exposure in Renal Transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2018 Jul;29(7):1979-1991
45. Allen U, Preiksaitis J. Epstein-Barr virus and posttransplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients. *Am J Transpl* 2009; 9 (Suppl 4): S87-S96. [Pubmed]
46. Pergam SA, Limaye AP. Varicella zoster virus in solid organ transplant recipients. *Am J Transpl* 2009; 9 (Suppl 4): S108-115. [Pubmed]
47. Hata A, Asanuma H, Rinki M. Use of an inactivated varicella vaccine in recipients of hematopoietic-cell transplants. *N Engl J Med* 2002; 347: 26-34. [Pubmed]
48. Zuckerman R, Wald A. Herpes simplex virus infections in solid organ transplant recipients. *Am J Transpl* 2009; 9 (Suppl 4): S104-S107. [Pubmed]
49. Hirsch HH, Randhawa P. BK virus in solid organ transplant recipients. *Am J Transpl* 2009; 9 (Suppl 4): S136-S146. [Pubmed]
50. Thamboo TP, Jeffery KJM, Friend PJ et al. Urine cytology screening for polyoma virus infection following renal transplantation: the Oxford experience. *J Clin Pathol* 2007; 60: 927-30. [Pubmed]
51. Hariharan S. BK virus nephritis after renal transplantation. *Kidney International* 2006; 69: 655-662. [Pubmed]
52. George R, Ambalathingal, Ross S, Francis, Mark J, Smyth et al. BK Polyomavirus: Clinical Aspects, Immune Regulation, and Emerging Therapies. *Clin Microbiol Rev.* 2017 Apr;30(2):503-528 [Pubmed]

53. Hirsch HH^{1,2}, Randhawa PS^{3,4}; AST Infectious Diseases Community of Practice. BK polyomavirus in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019 Sep;33(9):e13528 [Pubmed]
54. Ison MG, Michaels MG. RNA respiratory viral infections in solid organ transplant recipients. *Am J Transpl* 2009; 9 (Suppl 4): S166-S172.
55. Eid AJ, Posfay-Barbe KM. Parvovirus B19 in solid organ transplant recipients. *Am J Transpl* 2009; 9 (Suppl 4): S147-S150. [Pubmed]
56. Razonable RR, Zerr. HHV-6, HHV-7 and HHV-8 in solid organ transplant recipients. *Am J Transpl* 2009; 9 (Suppl 4): S197-S103.
57. Cervera C, Marcos MA, Linares L. A prospective survey of human herpesvirus-6 primary infection in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 2006; 82: 979-82. [Pubmed]
58. Regamey N, Tamm M, Wernli M. Transmission of human herpesvirus 8 infection from renal-transplant donors to recipients. *N Engl J Med* 1998; 339: 1358-63. [Pubmed]
59. Bok K, Green Y. Norovirus Gastroenteritis in immunocompromised patients. *N Engl J Med* 2012; 367: 2126-32. [Pubmed]
60. Roos-Weil D, Ambert-Balay K, Lanternier F et al. Impact of Norovirus/Sapovirus-related diarrhea in renal transplant recipients hospitalized for diarrhea. *Transplantation* 2011; 92: 61-69.
61. Schorn R, Höhne M, Meerbach A, et al. Chronic norovirus infection after kidney transplantation: Molecular evidence for immune-driven viral evolution. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 307-314 [Pubmed]
-