

# Infecciones en el paciente con trasplante renal y pancreático

Carlos Cervera y Asunción Moreno

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínic. Barcelona. IDIBAPS. Universidad de Barcelona. España.

**En el paciente que recibe un trasplante renal y/o pancreático, la infección puede condicionar la supervivencia del paciente y del injerto. En este artículo de revisión se repasan las medidas de prevención, la cronología de las infecciones postrasplante y las infecciones más frecuentes en los receptores de un trasplante de riñón y páncreas. A pesar de los avances en la prevención de las infecciones en pacientes trasplantados han surgido nuevos problemas infecciosos. La infección bacteriana nosocomial por bacterias multirresistentes es una complicación emergente. La enfermedad por citomegalovirus, a pesar de los avances en las medidas de prevención, sigue siendo la infección viral más frecuente. Además en los últimos años se ha descrito la infección por virus BK como una causa mayor de pérdida del injerto renal. El conocimiento de las complicaciones infecciosas y sus factores de riesgo permitirá un manejo terapéutico óptimo en este colectivo de pacientes.**

**Palabras clave:** Trasplante de riñón y páncreas. Complicaciones infecciosas. Medidas preventivas.

Infections in recipients of a kidney-pancreas transplant

**Infection can lead to graft loss and death in patients undergoing kidney and double kidney-pancreas transplantation. In this review, the prophylactic measures, the post-transplant timeline for the development of infections, and the most frequent infectious complications in patients with kidney and pancreas transplantation are described. Although great advances have been achieved in the prevention of infections, new problems have developed. Nosocomial bacterial infection with multidrug-resistant bacteria is an emerging complication. Cytomegalovirus is still the most frequent viral infection despite the advances in prevention measures. Moreover, in recent years polyomavirus type BK infection has been recognized as a major cause of renal graft loss. Knowledge of the infectious complications associated with these transplants and the risk factors for their occurrence will**

Correspondencia: Dr. C. Cervera.  
Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínic de Barcelona. IDIBAPS.  
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.  
Correo electrónico: ccervera@clinic.ub.es

Manuscrito recibido el 16-2-2007; aceptado el 19-2-2007.

**allow optimal therapeutic management of this patient population.**

**Key words:** Renal and pancreas transplantation. Infectious complications. Prophylactic measures.

## Introducción

La mejoría de las técnicas quirúrgicas, de los esquemas de inmunosupresión y del control de las infecciones han convertido el trasplante de órgano sólido en una estrategia segura para el tratamiento de enfermedades crónicas irreversibles. En general, y a pesar de cierta controversia, podemos considerar que el trasplante renal mejora la supervivencia del enfermo en tratamiento sustitutivo con diálisis<sup>1</sup>. En el paciente con diabetes tipo 1 menor de 50 años y con insuficiencia renal crónica terminal en hemodiálisis, el doble trasplante de riñón y páncreas mejora la supervivencia en comparación con la hemodiálisis o el trasplante renal único<sup>2</sup>. Sin embargo, al hacer la indicación de trasplante renal o renopancreático deberá evaluarse siempre el equilibrio entre el beneficio del mismo y el riesgo de complicaciones, entre ellas la infección.

Muchos de los grandes logros en la supervivencia del paciente trasplantado se han conseguido con estrategias de prevención de las infecciones. Por ello, no podemos analizar la infección en el paciente con trasplante de riñón y de páncreas sin hacer hincapié en las mismas, detalladas a continuación en el manuscrito.

Toda la información de este artículo está referida a los pacientes adultos con trasplante renal o pancreático y, por lo tanto, no debe interpolarse la información a la población pediátrica, que tiene un comportamiento y manejo muy distinto.

## Principios generales de la infección en el paciente con trasplante renal y pancreático

### Cronología de la infección tras un trasplante de órgano sólido

Por lo general, el paciente con trasplante de órgano sólido (TOS) presenta una evolución cronológica en los riesgos de infección diferente a lo largo del período post-trasplante que es fundamental conocer para enfocar el tratamiento. Esta cronología fue definida por Rubin et al<sup>3</sup> hace más de 15 años en pacientes con trasplante renal (y posteriormente revisada) y sigue siendo útil en la actuali-

dad con escasas modificaciones<sup>4</sup>. La figura 1 muestra la cronología de las infecciones postrasplante adaptada a España y a la epidemiología y conocimientos actuales. De forma resumida, en el primer mes postrasplante los pacientes presentarán infecciones nosocomiales derivadas de la intervención quirúrgica y del uso de sondaje vesical y catéteres intravenosos; en el período comprendido entre el primer y el sexto mes los pacientes presentan mayor riesgo de infecciones oportunistas (enfermedad por citomegalovirus [CMV], infección fúngica invasora, etc.) al ser el período en el que la inmunosupresión es máxima; a partir del sexto mes los pacientes presentarían infecciones comunitarias, de forma similar a la población general, pero también puede producirse reactivación de ciertos virus latentes (virus BK, CMV). Sin embargo, recientemente se ha descrito que una proporción de pacientes con TOS presenta infección oportunista de forma tardía, es decir, más allá del sexto mes postrasplante, condicionado por diversos factores como el incremento en la edad del receptor, la sobreinmunodepresión, el uso de profilaxis prolongadas (p. ej., antivirales), el desarrollo de insuficiencia renal postrasplante, etc.<sup>5,6</sup>. Así pues, siendo válidos los postulados de Rubin para la infección tras el trasplante de órgano sólido, no podemos olvidar que ciertos pacientes pueden presentar infecciones oportunistas en el período tardío.

#### Origen del órgano y técnica quirúrgica en el trasplante renal y pancreático

El injerto renal puede proceder de un donante cadáver (situación más frecuente), pero también de donante a corazón parado (en los cuales el donante se encuentra en asistolia y sometido a masaje cardíaco externo) y donante vivo (emparentado o no emparentado). El donante a corazón parado presenta la peculiaridad de tener una elevada incidencia de necrosis tubular que, a menudo, hace neces-

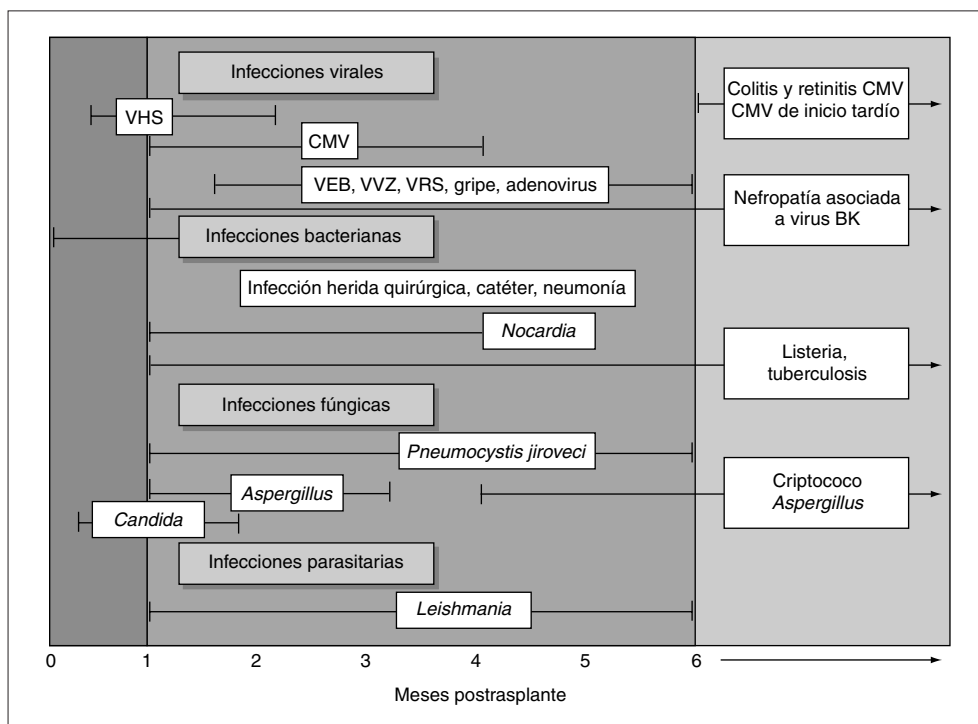
sario el uso de hemodiálisis postrasplante y, por lo tanto, podría condicionar un incremento de ciertas infecciones asociadas a la hemodiálisis. El injerto pancreático puede proceder de donantes cadáver o de donantes a corazón parado.

Por lo general, el injerto renal se sitúa en la pelvis del receptor (en situación heterotópica), con la anastomosis vascular a nivel de los vasos pélvicos. En situaciones en las que el receptor presenta importante afectación arteriosclerosa en las arterias pélvicas y/o aorta abdominal, se puede plantear realizar un trasplante renal en fosa lumbar (ortotópico), en los que la anastomosis arterial se realiza sobre la arteria renal nativa o la arteria esplénica y el drenaje venoso sobre la vena renal nativa. Aunque es probablemente segura, esta técnica se asocia a mayor morbilidad quirúrgica<sup>7</sup>.

El trasplante de páncreas se practica la mayoría de las veces asociado a un trasplante renal (trasplante renopancreático). Su indicación principal es el tratamiento de la nefropatía terminal asociada a diabetes tipo 1; en esta patología el trasplante puede resultar curativo para la insuficiencia renal y la diabetes del paciente. El páncreas del donante conserva un segmento duodenal y se implanta en la cavidad peritoneal. El duodeno se anastomosará la mayoría de veces a un asa de yeyuno (derivación entérica) y más raramente a la vejiga urinaria (derivación urinaria). La anastomosis arterial y venosa se realizarán a arteria y vena ilíacas primitiva derechas respectivamente.

#### Prevención de las infecciones

Dentro del campo de la prevención de las infecciones, nos centraremos en 4 apartados: la vacunación, el estado serológico e intradermorreacción de Mantoux (PPD) postrasplante, la profilaxis quirúrgica y la monitorización y



**Figura 1.** Cronograma de las infecciones tras un trasplante de órgano sólido. Se han incluido las infecciones de aparición tardía (infección fúngica invasora por *Aspergillus* spp. y CMV tardíos) recientemente descritas y la infección por el virus BK, poco conocida en el momento de la publicación de la figura. Así mismo el lector comprobará que ciertas infecciones extraordinariamente poco frecuentes en la actualidad en el trasplante renal o pancreático (toxoplasmosis) o inexistentes en España (micosis endémicas, estrongiloidiasis) han sido omitidas. (Adaptada de Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. N Engl J Med. 1998;338:1741-51. Con permiso del editor.) VHS: virus del herpes simple; CMV: citomegalovirus; VEB: virus de Epstein-Barr; VVZ: virus varicela-zóster.

profilaxis postrasplante. Para ampliar la información en la valoración y prevención de infecciones a un candidato a trasplante, remitimos al lector al documento de consenso GESITRA-SEIMC a dicho respecto<sup>8</sup>.

### Vacunación

En el período pretrasplante, en nuestro medio está indicada la administración de las siguientes vacunas: vacuna polisacárida antineumocócica, *Neisseria meningitidis*, tos ferina, difteria y antitetánica. Está indicada también la vacunación pretrasplante de los sujetos con serología negativa para el virus del sarampión, rubéola, parotiditis, poliomielitis inactivada (tipo Salk), varicela, hepatitis A y hepatitis B (esta última con monitorización del título de anticuerpos). En el período postrasplante no deben administrarse las vacunas de virus vivos atenuados (parotiditis, sarampión y rubéola y varicela), contraindicadas en pacientes inmunodeprimidos. La vacuna antigripal debe administrarse anualmente y la vacuna antineumocócica cada 5 años. El lector puede consultar las guías de la Sociedad Americana de Trasplante para ampliar la información<sup>9</sup>.

### Estado serológico e intradermorreacción de Mantoux

En el período pretrasplante deben determinarse las siguientes serologías: anticuerpos frente a CMV, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), varicela, virus de Epstein-Barr, virus de la hepatitis A, virus de la hepatitis C, virus de la hepatitis B (título de anticuerpos anti-HBsAg y HBsAg), *Toxoplasma gondii* y serología luética. Además es recomendable disponer de las serologías frente a los virus del sarampión, rubéola, parotiditis, herpes simple y herpes humano tipo 6. Del donante del órgano debemos disponer también de la serología frente a VIH-1 y VIH-2, CMV, virus de Epstein-Barr, virus de la hepatitis B (HBsAg y anticuerpos totales anti-HBc), virus de la hepatitis C (anticuerpos totales) y serología reagínica y treponémica<sup>10</sup>.

A todo paciente en lista de espera para un trasplante renal o pancreático se le debe realizar un PPD y una radiografía de tórax. Si el PPD es positivo o la radiografía de tórax muestra lesiones de tuberculosis antigua (independientemente del resultado del PPD) y no tenemos evidencia de que haya recibido tratamiento antituberculoso correcto o quimioprofilaxis con isoniazida, deberá recibir isoniazida durante al menos 6 meses.

### Profilaxis quirúrgica

La profilaxis quirúrgica dependerá siempre de la incidencia y microorganismos aislados en cada centro. Basándonos en un ensayo clínico aleatorizado en este grupo de pacientes, proponemos una profilaxis basada en cefalosporinas de primera generación en los pacientes que se sometan a un trasplante renal y de una cefalosporina de tercera generación asociada a un glucopéptido en pacientes sometidos a trasplante renopancreático<sup>11</sup>. Insistimos en que dependerá de la prevalencia de algunos microorganismos resistentes (p. ej., *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina [SARM]) en que deban modificarse las pautas habituales (p. ej., añadir un glucopéptido).

### Monitorización y profilaxis postrasplante

En el período postrasplante está indicada la monitorización de la replicación de CMV para el diagnóstico de in-

fección asintomática con el fin de instaurar el tratamiento anticipado (tratamiento de la infección por CMV antes de que sea sintomática). Las técnicas más usadas son la determinación de antigenemia (detección del antígeno pp65 en leucocitos polimorfonucleares de sangre periférica) y la determinación del número de copias de ADN de CMV en sangre (mediante técnica de reacción en cadena de la polimerasa [RCP]). Esta última es de elección en casos en los que el paciente presente leucopenia, ya que en este contexto la antigenemia tiene baja sensibilidad. Así mismo, está indicada la monitorización de la presencia de células *decoy* en orina para evaluar la presencia de nefropatía asociada al virus BK (ver apartado de infección por poliomavirus).

El uso de cotrimoxazol en dosis bajas hasta el sexto mes postrasplante ha disminuido la incidencia de neumonía por *Pneumocystis jiroveci* en el paciente trasplantado, hasta el punto de su práctica desaparición. Así mismo, constituye una excelente profilaxis para evitar la infección por bacterias intracelulares, como *Listeria monocytogenes* y *Nocardia* spp., frecuentes antes de la instauración de la profilaxis y actualmente muy infrecuentes. En el caso del trasplante renal, además, la profilaxis con cotrimoxazol previene la aparición de infecciones urinarias. En pacientes alérgicos o intolerantes al cotrimoxazol, el uso de pentamida inhalada puede ser una alternativa eficaz para la prevención de la neumonía por *P. jiroveci*, aunque carece de los efectos preventivos sobre las otras infecciones<sup>12</sup>. El uso de atovaquone se ha asociado a numerosos efectos adversos en trasplantados hepáticos<sup>13</sup> y sólo debe utilizarse como profilaxis en el caso de aparecer efectos adversos a cotrimoxazol y pentamida inhalada.

La profilaxis y tratamiento anticipado de la infección por CMV ha sido evaluada por el grupo de expertos de España de GESITRA-SEIMC y las siguientes recomendaciones se basan en este documento<sup>14</sup>. En receptores de un trasplante renal o pancreático de alto riesgo, es decir en el receptor seronegativo para CMV de un donante seropositivo (D+/R-), está indicada la profilaxis con valganciclovir oral, hasta un máximo de 3 meses postrasplante, a dosis ajustadas por función renal<sup>14-16</sup>. También está indicada la profilaxis cuando los pacientes reciben tratamiento de inducción con anticuerpos antilinfocitarios durante 14 días en el caso de trasplante renal o durante 3 meses en el caso de doble trasplante de riñón y páncreas. En el caso del trasplante doble de riñón y páncreas de bajo riesgo (es decir, con serología para CMV positiva pretrasplante) está indicada la profilaxis con ganciclovir intravenoso (en dosis de 5 mg/kg/12 h) o valganciclovir oral durante las primeras 3 semanas.

La profilaxis antifúngica en el paciente renal no está indicada por protocolo y deberá individualizarse en función del riesgo y del estado de inmunosupresión del paciente. En el paciente con doble trasplante de riñón y páncreas se aconseja una pauta de 30 días de profilaxis con fluconazol en el postrasplante inmediato. Hay que tener en cuenta también que en determinadas ocasiones en las que el paciente se encuentra en situación de sobreinmunodepresión (p. ej., rechazo agudo celular o humoral, complicaciones quirúrgicas graves, etc.), puede ser necesario reintroducir la profilaxis antes descrita y replantear el uso de profilaxis frente a la infección por hongos filamentosos (fundamentalmente *Aspergillus* spp.).

TABLA 1. Esquema de la prevención de las infecciones en el paciente con trasplante renal o pancreático. La columna de medidas terapéuticas está referida a la positividad de las técnicas de diagnóstico anticipado realizadas

Pretrasplante y peritrasplante	Seguimiento	
Medidas diagnósticas	Medidas diagnósticas	Medidas terapéuticas
<b>Lista de espera:</b> Vacunación PPD Radiografía de tórax <b>Pretrasplante inmediato:</b> Determinaciones serológicas Frotis nasal colonización por SARM	<b>Antigenemia CMV</b> Semanalmente durante el ingreso Al alta: controles frecuentes (quinquenales) Si no controles frecuentes: Profilaxis universal <b>RCP virus herpes humano 6, 7 y VEB</b> No indicada monitorización. Realizar cuando exista sospecha infección <b>Virus BK</b> Citología urinaria (células <i>decoy</i> ): Cada 3 meses (primeros 2 años) y luego anual Carga viral sangre y orina: cada 2-4 semanas si positividad células <i>decoy</i> Biopsia renal (descartar nefropatía asociada a BK): tres positividad consecutivas de células <i>decoy</i> Carga viral plasmática > 10 <sup>4</sup> durante 3 semanas Carga viral urinaria > 10 <sup>7</sup> en varias determinaciones	<b>CMV</b> <b>Tratamiento anticipado CMV</b> Antigenemia > 20 células + /10 <sup>5</sup> leucocitos o ADNemia > 400-5.000 copias/ml: Ganciclovir intravenoso (5 mg/kg/12 h) o valganciclovir (900 mg/12 h) durante 14 días
Medidas preventivas	Medidas preventivas	
<b>Pretrasplante:</b> Descolonización de SARM Quimioprofilaxis con isoniazida <b>Peritrasplante:</b> Profilaxis quirúrgica	<b>Profilaxis <i>P. jiroveci</i>, <i>T. gondii</i></b> Cotrimoxazol 160/800 mg (3 veces/semana), 6 meses Alergia o contraindicación: pentamidina inhalada mensual <b>Profilaxis frente a CMV</b> Trasplante pancreático: A todos: ganciclovir intravenoso o valganciclovir durante las primeras 3 semanas Serodiscordancia CMV (D+/R-): Profilaxis valganciclovir máximo 3 meses Anticuerpos antilinfocitarios más de 3 días: Trasplante renal: ganciclovir o valganciclovir 14 días Trasplante pancreático: valganciclovir 3 meses <b>Profilaxis antifúngica</b> No indicada en trasplante renal Fluconazol 200 mg/día durante 30 días trasplante pancreático	

PPD: intradermorreacción de Mantoux; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina; CMV: citomegalovirus; RCP: detección de ADN mediante reacción en cadena de la polimerasa; VEB: virus de Epstein-Barr.

En la tabla 1 se resumen las medidas pretrasplante, peritrasplante y postrasplante para la prevención de infecciones en el paciente con trasplante renal y pancreático.

## Infecciones en el período postrasplante

### Infección bacteriana

#### Infección urinaria

La infección urinaria es la infección más frecuente en el receptor de un injerto renal y su aparición está condicionada por numerosos factores como la presencia de diabetes pretrasplante, edad del receptor<sup>17</sup>, antecedentes de

infección urinaria de repetición, etc. Sin embargo, la necesidad de sondaje vesical más o menos prolongado en el período postrasplante es el principal factor causante de la elevada incidencia de infecciones urinarias en este grupo de pacientes. La etiología más frecuente son las enterobacterias, predominantemente *Escherichia coli* y *Klebsiella* spp., seguidas de *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterococcus* spp.<sup>18</sup>. Es de destacar el incremento progresivo de infección urinaria por enterobacterias resistentes a cefalosporinas (cromosómica o por producción de betalactamasa de espectro ampliado) que puede llegar a representar cerca de un 20% de las infecciones urinarias<sup>18,19</sup>. La elevada incidencia de este tipo de infecciones es secundaria a múltiples factores, pero la colonización rectal pretrasplante podría ser importante en su desarrollo<sup>20</sup>.

Desde el punto de vista topográfico, la infección urinaria en el trasplantado renal puede tratarse de una cistitis, prostatitis, orquiepididimitis, pielonefritis de riñón propio y pielonefritis del injerto, cada una de ellas con un comportamiento y enfoque particulares.

La cistitis es sin duda la complicación infecciosa más frecuente del paciente con trasplante renal. La medida general más efectiva para su prevención es la retirada precoz del sondaje vesical. En líneas generales debemos considerar no realizar tratamiento antibiótico en la bacteriuria asintomática, un ciclo de 7 a 10 días en el caso de cistitis no complicadas y reservar los tratamientos prolongados (6 semanas) para las cistitis recurrentes<sup>21</sup>.

La pielonefritis aguda del injerto se caracteriza por fiebre, dolor en la región del injerto renal y reactantes de fase aguda en la analítica. Su asociación a pérdida del injerto es controvertida, aunque cursa con mayor frecuencia con bacteriemia e inducción de rechazo agudo<sup>22,23</sup>. Su gravedad en infecciones producidas por *E. coli* está asociada a la expresión de factores de virulencia (serotipos O:H, expresión de fimbrias P y adhesinas)<sup>24</sup>.

Respecto a la pielonefritis de riñón propio, los receptores de un injerto debido a poliquistosis renal representan un caso particular. En estos pacientes debemos tener en cuenta la posibilidad de crisis quísticas e infecciones urinarias de riñón propio con mayor frecuencia que los trasplantados por otro motivo. Ciertos autores han propuesto realizar una nefrectomía de riñones propios previa al trasplante en pacientes con enfermedad poliquística para minimizar la incidencia de complicaciones<sup>25</sup>. Aunque la indicación de nefrectomía bilateral sigue siendo controvertida, parece claro que el mejor momento para realizarla, cuando esté indicada, es en el mismo acto del trasplante, siendo una maniobra segura en la mayor parte de ocasiones<sup>26,27</sup>.

El tratamiento antibiótico empírico de la infección urinaria del trasplantado renal dependerá en gran medida de los índices de resistencia bacteriana de cada centro. Por lo general se aconseja un tratamiento activo frente a *P. aeruginosa* en las infecciones urinarias precoces (en los primeros 3 meses postrasplante). Dado que en estos pacientes la incidencia de infección por enterobacterias resistentes a cefalosporinas puede ser elevada, es aconsejable escoger un carbapenem como tratamiento empírico inicial.

### Neumonía bacteriana

La incidencia de neumonía tras un trasplante renal está estimada en 2,86 casos por persona/año y es una causa mayor de mortalidad postrasplante<sup>28,29</sup>.

La neumonía en receptores de un injerto renal es predominantemente de adquisición comunitaria (75%), mientras que en los receptores de un injerto doble de riñón y páncreas la neumonía nosocomial tiene un mayor protagonismo (50% de las neumonías)<sup>30</sup>. Esta diferencia es debida a que los receptores de trasplante renal rara vez ingresan en unidades de cuidados intensivos y la duración de la intubación orotraqueal se limita en la mayoría de los casos al acto operatorio. El diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la neumonía comunitaria del paciente trasplantado es similar al del paciente inmunocompetente. En la neumonía nosocomial el diagnóstico microbiológico muestra una mayor proporción de bacilos gramnegativos y patógenos oportunistas como *Aspergillus* spp. y CMV. Para el diagnóstico microbiológico, el uso de fibrobroncoscopia

con lavado broncoalveolar tiene una rentabilidad del 77% para la neumonía de origen nosocomial mientras que su rentabilidad cae al 47% en la adquirida en la comunidad. La mortalidad cruda de la neumonía nosocomial en el receptor de un TOS es del 58%, mientras que la de la neumonía comunitaria es del 8%, por ello aconsejamos un manejo diagnóstico agresivo con la práctica de broncoscopia y lavado broncoalveolar en la neumonía nosocomial y un manejo convencional en la neumonía adquirida en la comunidad del paciente con trasplante renal o pancreático<sup>30</sup>.

### Infección de la herida quirúrgica

La infección de la herida quirúrgica puede condicionar un fracaso del injerto y un mayor número de complicaciones postrasplante. En el trasplante renal la incidencia de infección de la herida quirúrgica es inferior a un 5% mientras que en el trasplante pancreático se sitúa en torno al 10%<sup>31,32</sup>. Sin embargo, debemos tener en cuenta la alta incidencia de infección intraabdominal en receptores de trasplante pancreático, que puede llegar a ser superior al 15%, dada la manipulación intestinal durante el acto quirúrgico<sup>31</sup>. La prevención y el tratamiento de la infección de la herida quirúrgica no difiere del empleado en pacientes no trasplantados.

### Infección por micobacterias

**Tuberculosis.** La incidencia de tuberculosis en nuestro medio en el paciente con trasplante renal oscila entre un 0,6-0,8% de todos los trasplantes, lo que representa una incidencia 20 veces mayor que en la población general<sup>33</sup>. La forma más frecuente de adquisición es la reactivación de una infección tuberculosa latente, aunque también se han descrito la transmisión a través del injerto y brotes nosocomiales<sup>34</sup>. En los receptores de un trasplante de órgano sólido la tuberculosis es más agresiva que en la población no inmunodeprimida. En una amplia serie de tuberculosis en estos pacientes, las formas extrapulmonares o diseminadas representaron casi la mitad de los casos, con una mortalidad global del 29%<sup>35</sup>. El diagnóstico de la enfermedad tuberculosa en el trasplantado renal o pancreático debe basarse siempre en el aislamiento de la micobacteria en cultivo. La realización del PPD en el período postrasplante es de baja utilidad debido a la situación de inmunodepresión. Los tests basados en la secreción de interferón gamma por las células T de memoria en respuesta a antígenos micobacterianos (QuantiFERON™-TB Gold test [Cellestis, Carnegie, Australia] basado en ELISA y T-SPOT™ TB test [Oxford Immunotec, Abingdon, UK] basado en ELISPOT) podrían ser prometedores pero requieren validación en pacientes inmunodeprimidos<sup>36</sup>. El tratamiento de la tuberculosis en el trasplantado renal y pancreático supone un problema en la mayor parte de casos. En general, todos los pacientes deberían recibir isoniazida a menos que existan contraindicaciones claras. La rifampicina, por sus características de potente inductor enzimático, disminuye rápidamente los niveles de inhibidores de la calcineurina (ciclosporina A y tacrolimus) y en un estudio su uso supuso la pérdida de un 25% de los injertos<sup>33</sup>. El uso de rifabutina, con menor capacidad de inducción enzimática, podría representar una alternativa más segura. El etambutol y la pirazinamida presentan menos problemas de interacción farmacológica y pueden usarse con mayor seguridad. Por último, moxifloxacino

puede convertirse en un fármaco de primera línea, por su actividad antituberculosa, su perfil de seguridad y sus escasas interacciones, aunque son necesarios más estudios que evalúen su eficacia.

**Micobacteriosis atípica.** La infección por micobacterias atípicas es una complicación infrecuente en el trasplante renal y pancreático. La mayor parte de los casos descritos en el trasplante renal son producidos por *Mycobacterium chelonae* y *Mycobacterium kansasii*, siendo menos frecuente la infección por *Mycobacterium avium complex*. La mayor parte de los casos descritos son infecciones cutáneas localizadas, pero es frecuente la afectación diseminada (casi un 20%). El pronóstico de estas infecciones en trasplantados renales suele ser bueno, siendo algo más de un 3% la mortalidad atribuible a la infección micobacteriana<sup>37</sup>.

### Infección viral

La infección viral en el paciente con trasplante de órgano sólido produce 2 tipos de efecto. El efecto directo es el producido propiamente por el virus. Además puede producir efectos indirectos, entre los que se incluyen la inducción de rechazo agudo y crónico del injerto, el desarrollo de neoplasias y otros. Dado que los efectos de la infección viral en el receptor de un trasplante serán tratados en un capítulo posterior de esta serie, nos limitaremos a describir someramente la epidemiología y manifestaciones clínicas de la infección viral en el trasplantado de riñón y de páncreas.

### Infección y enfermedad por CMV

Desde los inicios de los programas de trasplante, la enfermedad por CMV ha sido la infección oportunista más frecuente, condicionando elevada morbimortalidad. La aparición de ganciclovir y posteriormente de valganciclovir, han permitido desarrollar pautas de profilaxis y tratamiento anticipado que han modificado la incidencia y la gravedad de las infecciones. En el paciente con trasplante renal que no recibe profilaxis, la incidencia de infección por CMV es del 68% independientemente del estado serológico donante/receptor (D/R), mientras que la incidencia de enfermedad (infección por CMV asociada a sintomatología típica) es del 56% en los pacientes de alto riesgo (D+/R-) y del 20% en los R+<sup>38</sup>. El riesgo de primoinfección (D+/R-) es de un 17% cuando se realiza profilaxis con valganciclovir durante los primeros 100 días postrasplante<sup>15</sup>. Por último, la profilaxis universal o tratamiento anticipado son equivalentes para prevenir la aparición de enfermedad por CMV en el paciente R+<sup>39</sup>. En el paciente con trasplante pancreático la información es menor, pero podemos decir que la incidencia de infección o enfermedad por CMV global es muy variable entre diferentes estudios y se sitúa entre el 10 y el 42%<sup>31,40,41</sup>.

Desde el punto de vista clínico existen dos formas principales de enfermedad por CMV. El síndrome viral, enfermedad por CMV no invasiva (sin afectación orgánica), consiste en fiebre, presencia de neutropenia o trombocitopenia y la detección de CMV en sangre (sea mediante antigenemia, cultivo o detección de ADN viral)<sup>14,42</sup>. Cuando CMV produce invasión tisular hablaremos de afectación de órgano o focal. Las formas clínicas más frecuentes son la afectación gastrointestinal, la neumonitis y la hepatitis.

La retinitis, cistitis, nefritis, afectación del sistema nervioso central, miocarditis y pancreatitis son más raras. En el trasplante renal y pancreático la enfermedad tisular invasiva por CMV es mucho menos frecuente que el síndrome viral (en un estudio fue de 0,9 y 2,6%, respectivamente)<sup>43</sup>. La enfermedad focal por CMV presenta mayor gravedad que el síndrome viral (perforaciones digestivas, neumonitis grave, etc.) con una mortalidad superior al 10%<sup>43</sup>. Uno de los factores de riesgo más importante para enfermedad por CMV con afectación de órgano, asociada generalmente a un desarrollo tardío en el postrasplante, es la profilaxis prolongada previa en pacientes serodiscordantes para CMV (D+/R-)<sup>15,44,45</sup>.

### Infección por otros herpesvirus

La aparición de herpes simple labial es una complicación muy frecuente en el postrasplante inmediato que no suele dar problemas y responde bien al tratamiento con aciclovir oral. Menos frecuente son las infecciones diseminadas por herpes simple y por el virus varicela-zóster, que presentan alta letalidad, con afectación de múltiples órganos (gastrointestinal, neumonitis, afectación cutánea diseminada, etc.).

El virus del herpes humano tipo 6 puede producir infección grave en el trasplantado<sup>46</sup>. Desde el punto de vista sindrómico la infección por virus del herpes-6 produce fiebre y exantema cutáneo, que en las formas graves puede asociarse a mielosupresión, hepatitis, neumonitis y encefalitis<sup>45,47</sup>. Sin embargo, los factores de riesgo para esta grave infección son poco conocidos y difíciles de prevenir. Así, la incidencia de primoinfección por virus del herpes-6 en sujetos seronegativos es baja y, por lo tanto, la indicación de la monitorización mediante determinación de ADN plasmático es, como mínimo, controvertida<sup>48</sup>.

Las manifestaciones clínicas por efecto directo del virus ya sea en forma de reactivación o primoinfección por virus herpes-7, virus de Epstein-Barr y virus del herpes-8 son menos conocidas y probablemente sus efectos más importantes sean los indirectos (inducción de rechazo agudo, síndrome linfoproliferativo postrasplante y sarcoma de Kaposi, respectivamente) y serán tratados en una revisión posterior.

### Infección por el poliomavirus humano.

#### Nefropatía asociada a virus BK

La nefropatía asociada a la infección por el virus BK es una infección característica del trasplante renal, aunque puede aparecer con mucha menor frecuencia en otros trasplantes de órgano sólido. Los humanos somos los huéspedes naturales de Polyomavirus hominis tipo 1 y 2, virus ADN del género polyomavirus y familia polyomaviridae, también llamados BK y JC, respectivamente, nombre tomado de las iniciales de los pacientes en que fue aislado por primera vez a principio de la década de 1970. El poliomavirus humano tipo 1 (BK) fue descrito por primera vez a principios de la década de 1970. Tras la infección por el virus BK durante la infancia, éste queda acantonado en las células del urotelio<sup>49</sup>. Entre los 5 y los 9 años de edad, la seroprevalencia de virus BK es superior al 90%<sup>50</sup>. En situaciones de disminución de la función inmunitaria, el virus BK puede replicar de forma transitoria o persistente, condicionando cambios citopáticos en el urotelio e induciendo viruria (eliminación urinaria de células *decoy* con

características inclusiones virales intranucleares, viriones o proteínas virales)<sup>51</sup>. Finalmente, el virus BK puede condicionar alteraciones histopatológicas características condicionando la nefropatía del injerto por virus BK. En fases precoces se pueden observar células dispersas con inclusiones de virus BK con un parénquima normal y más adelante se podrán encontrar 3 grados de afectación (A, B y C) en función del grado de inflamación y de fibrosis túbulo-intersticial<sup>51</sup>. Hablaremos pues de infección por virus BK cuando observemos exposición al virus (en estado replicativo o no replicativo), de replicación de virus BK cuando exista evidencia de replicación viral (ya sea detectando virus infectivos, viriones, proteínas estructurales, ADN extracelular y alteraciones citológicas o histológicas) y de enfermedad por virus BK cuando exista evidencia histológica de patología tisular asociada a virus BK<sup>52</sup>.

En un estudio en pacientes con trasplante renal, a 120 semanas del trasplante, la probabilidad de detectar células *decoy* en orina fue de 30%, la probabilidad de viremia del 13% y la probabilidad de nefropatía del injerto del 8%<sup>53</sup>. La detección de células *decoy* en orina tiene un valor predictivo negativo para nefropatía asociada a virus BK del 100%; sin embargo, su valor predictivo positivo es tan sólo del 29%<sup>52</sup>. De esta forma, para el diagnóstico de esta patología se aconseja la monitorización de la citología urinaria o la detección de ADN plasmático de virus BK de forma trimestral hasta el segundo año y posteriormente anual. En los casos en que la detección sea positiva se aconseja la monitorización de la carga viral del virus BK en plasma y orina cada 2-4 semanas. Cuando existan 3 detecciones mensuales positivas de células *decoy*, una carga viral plasmática superior a  $10^4$  copias en un período de 3 semanas o una carga viral urinaria superior a  $10^7$  copias en exámenes repetidos estará indicada la biopsia renal<sup>50</sup>. La incidencia de nefropatía asociada a virus BK en pacientes con trasplante doble de riñón y páncreas oscila entre un 2,9 y un 7,5%<sup>53,54</sup>. En estos pacientes, la incidencia de pérdida del injerto renal es similar a la de la nefropatía por virus BK en pacientes con trasplante renal único, mientras que la función del injerto pancreático no suele verse afectada<sup>55</sup>. En pacientes con trasplante pancreático aislado puede existir nefropatía por virus BK sobre riñones propios aunque probablemente este fenómeno es muy infrecuente<sup>56</sup>.

La evolución de la nefropatía asociada a poliomavirus es mala, con un 60% promedio de pérdida del injerto<sup>57</sup>. En presencia de ADN urinario para virus BK superior a  $10^7$  copias y/o ADN plasmático superior a  $10^4$  copias y con una biopsia indicativa de nefropatía asociada a BK o en presencia de deterioro de la función renal con biopsia renal normal (con ausencia de signos de rechazo agudo), la primera medida terapéutica es la reducción de la inmunosupresión<sup>57</sup>. Sin embargo, dicha reducción no siempre consigue disminuir la replicación viral, siendo en estos casos necesario el uso de fármacos. Entre los fármacos que han mostrado actividad frente al virus BK destaca el cidofovir, activo frente al poliomavirus pero muy nefrotóxico. El cidofovir suele controlar la replicación viral, aunque en muchos casos reaparece al finalizar el tratamiento<sup>58</sup>. Otros fármacos como leflunomida o fluorquinolonas pueden ser eficaces aunque no existen estudios aleatorizados que avalen su uso<sup>58</sup>.

## Infección fúngica invasora

### Candida

La infección invasiva por *Candida* spp. puede ser un problema emergente en el trasplante de órgano sólido. En la cohorte RESITRA, un 5% de las bacteriemias/fungemias de los trasplantados renales y un 12% de los pancreáticos fueron producidos por *Candida* spp., de las cuales (en el total de la cohorte) algo más del 45% fueron *C. glabrata* o *C. krusei*<sup>59</sup>. Cuando en el paciente con trasplante pancreático se utiliza la profilaxis con fluconazol como protocolo, la infección invasiva por *Candida* spp. es menos frecuente<sup>31</sup>. Hay que destacar que el uso de inmunosupresores potentes como el alemtuzumab podría incrementar la frecuencia de infecciones invasivas en este grupo de pacientes<sup>60</sup>. Una situación frecuente en el trasplante renal o pancreático es la candiduria, cuyos factores de riesgo de aparición son similares al paciente no trasplantado, y que confieren un peor pronóstico del paciente a pesar del tratamiento<sup>61</sup>.

### Criptococo

La infección por *Cryptococcus neoformans* es una grave complicación del TOS con una mortalidad algo mayor del 40% en las series más antiguas, que ha descendido al 14% en la serie más reciente<sup>62,63</sup>. El órgano más frecuentemente afectado es el sistema nervioso central (mayoritariamente en forma de meningitis a líquido claro) y casi una cuarta parte de los pacientes tienen afectación de varios órganos, con afectación pulmonar en un 25%<sup>62</sup>. Otras localizaciones son piel y tejidos blandos y afectación osteoarticular. En los pacientes con trasplante renal se ha descrito la asociación entre el síndrome de reconstitución inmune con el tratamiento y una mayor incidencia de pérdida del injerto por rechazo<sup>64</sup>. El esquema inmunosupresor es también un factor pronóstico, teniendo menor mortalidad los pacientes en tratamiento con inhibidores de la calcineurina en comparación con los pacientes que recibían azatioprina o micofenolato<sup>63</sup>. El tratamiento de elección en pacientes con afectación del sistema nervioso central es la combinación de anfotericina B (preferiblemente lipídica para minimizar la toxicidad renal) con flucitosina. En pacientes seleccionados en los que el estado clínico sea muy bueno y tengan afectación de un solo órgano (pulmón, osteoarticular, etc.) sin meningitis, puede plantearse la monoterapia con anfotericina B o fluconazol.

### Aspergilosis

La incidencia de aspergilosis invasiva en nuestro medio se cifra, aproximadamente, en un 0,9% de los receptores de un injerto pancreático y un 0,2% de los receptores de un injerto renal, aunque en otras series la incidencia de aspergilosis invasora en receptores de trasplante pancreático fue más alta (4,2%)<sup>6,31</sup>. Los factores de riesgo asociados al desarrollo de aspergilosis en el receptor de un trasplante renal o pancreático se encuentran resumidos en la tabla 2. La aspergilosis pulmonar invasora es una patología con elevada mortalidad. Las guías terapéuticas elaboradas por GESITRA/MICOMED aconsejan el uso de voriconazol o de una anfotericina lipídica (a dosis de 5 mg/kg/día) como tratamiento inicial, aceptándose el tratamiento antifúngico combinado como rescate en pacientes con mala evolución<sup>70</sup>. La mortalidad atribuible a as-

TABLA 2. Principales factores de riesgo asociados al desarrollo de aspergilosis invasora en el trasplante renal y/o pancreático

Comunes al trasplante de órgano sólido
Edad avanzada <sup>6,65,67</sup>
Serodiscordancia para CMV <sup>6</sup>
Enfermedad por CMV <sup>6,65</sup>
Otras infecciones oportunistas previas <sup>65</sup>
Desarrollo de diabetes postrasplante <sup>65,67</sup>
Uso de corticoides de forma prolongada o en dosis altas <sup>66,68</sup>
Uso de OKT3 <sup>6</sup>
Insuficiencia renal postrasplante <sup>6</sup>
Hemodiálisis postrasplante <sup>6,66</sup>
Uso de drogas vasopresoras postrasplante durante > 24 h <sup>6</sup>
Estancia prolongada en UCI <sup>6</sup>
Leucopenia <sup>6,66</sup>
Duración de la hospitalización <sup>67</sup>
Infección bacteriana previa <sup>6</sup>
Uso prolongado de antibióticos <sup>67</sup>
Supradosificación de inhibidores de la calcineurina* <sup>6</sup>
Uso conjunto de tacrolimus y ciclosporina <sup>6</sup>
Neoplasia relacionada con la inmunosupresión <sup>6</sup>
Rechazo o disfunción crónica del injerto <sup>6,69</sup>
Propias del trasplante renal o pancreático**
Coexistencia de hepatopatía crónica <sup>65</sup>
Hemodiálisis pretrasplante <sup>66</sup>

\*Incluye niveles de tacrolimus > 15 ng/ml o de ciclosporina A > 500 ng/ml en el tercer mes postrasplante.

\*\*Factores de riesgo propios del trasplante renal o pancreático y/o no evaluados en otros trasplantes de órgano sólido.

CMV: citomegalovirus; UCI: unidad de cuidados intensivos.

pergilosis en un estudio fue de 43% en los pacientes que reciben monoterapia con anfotericina lipídica frente a un 26% en los pacientes que reciben tratamiento combinado con voriconazol y caspofungina<sup>71</sup>. En otro estudio que evaluó tratamiento combinado o anfotericina B en dosis altas frente a tratamiento convencional, la diferencia a favor del primero fue estadísticamente significativa<sup>72</sup>. A pesar de estos datos, son necesarios más estudios para aconsejar el tratamiento antifúngico combinado en el tratamiento inicial de estos pacientes.

## Infección parasitaria

### Toxoplasmosis

La infección por *T. gondii* en el paciente con trasplante de órgano sólido presenta una elevada mortalidad. En una serie de 6 casos de toxoplasmosis en trasplantados renales, la mortalidad fue de un 64,5%<sup>73</sup>. Clínicamente se suele manifestar en forma de alteración neurológica focal secundaria a abscesos cerebrales, aunque se han descrito formas diseminadas con neumonitis y afectación multiorgánica. El tratamiento de elección es la combinación de sulfadiazina (ajustada a la función renal) y pirimetamina. Actualmente la infección por *T. gondii* en el paciente con trasplante renal y pancreático es muy infrecuente debido a la profilaxis universal con cotrimoxazol durante los primeros 6 meses del trasplante.

### Leishmaniasis

La leishmaniasis visceral no es una complicación frecuente en el paciente trasplantado. El número de casos más elevado de leishmaniasis visceral se ha comunicado en receptores de trasplante renal, aunque esto es probablemente debido a que es el trasplante más frecuentemente realizado. Más de un 80% de los casos de leishmaniasis

en trasplantados consultan por fiebre. En muchas ocasiones están ausentes las alteraciones hematológicas y las visceromegalias típicas de la infección por lo que será necesario un alto índice de sospecha para hacer el diagnóstico. La rentabilidad del aspirado de médula ósea en estos pacientes es de un 85%. El tratamiento de elección en la actualidad es anfotericina B liposomal, consiguiéndose unos índices de curación del 80% de los casos<sup>74</sup>.

## Conclusiones

A pesar de los progresos en la prevención, diagnóstico y tratamiento, las infecciones desempeñan un papel muy importante en la supervivencia del injerto y del paciente de los receptores de un trasplante renal y/o pancreático. Los esquemas de profilaxis actuales han conseguido disminuir mucho la incidencia de ciertas infecciones. Sin embargo, han aparecido patógenos emergentes como bacterias multirresistentes o el poliovirus humano que se han convertido en un reto para optimizar el manejo del paciente con trasplante renal o pancreático. El conocimiento de la patología infecciosa asociada al trasplante y su cronología permitirá al clínico optimizar el manejo y tratamiento de este grupo de pacientes inmunodeprimidos.

## Bibliografía

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. Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, Leichtman A, Magee JC, Cibrik D, et al. The impact of simultaneous pancreas-kidney transplantation on long-term patient survival. *Transplantation.* 2001;71:82-90.
3. Rubin RH, Wolfson JS, Cosimi AB, Tolkoff-Rubin NE. Infection in the renal transplant recipient. *Am J Med.* 1981;70:405-11.
4. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med.* 1998;338:1741-51.
5. Garrido RS, Aguado JM, Díaz-Pedroche C, Len O, Montejo M, Moreno A, et al. A review of critical periods for opportunistic infection in the new transplantation era. *Transplantation.* 2006;82:1457-62.
6. Gavalda J, Len O, San Juan R, Aguado JM, Fortun J, Lumbreras C, et al. Risk factors for invasive aspergillosis in solid-organ transplant recipients: a case-control study. *Clin Infect Dis.* 2005;41:52-9.
7. Paduch DA, Barry JM, Arsanjani A, Lemmers MJ. Indication, surgical technique and outcome of orthotopic renal transplantation. *J Urol.* 2001;166:1647-50.
8. Ayats-Ardite J, Cisneros-Herreros JM, Pérez-Saenz JL, De la Torre-Cisneros. Evaluación de las enfermedades infecciosas en el candidato a un trasplante de órgano sólido. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2002;20:448-61.
9. Anonymous. Guidelines for vaccination of solid organ transplant candidates and recipients. *Am J Transplant.* 2004;4 Suppl 10:160-3.
10. Pumarola Suñe T, Moreno Camacho A, Blanes Julia M. Criterios de selección del donante de órganos respecto a la transmisión de infecciones. Grupo de Estudio de la Infección en el Trasplante (GESITRA). Sociedad española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, Organización Nacional de Trasplantes (ONT). *Med Clin (Barc).* 1999;112:711-5.
11. Pfundstein J, Roghmann MC, Schwalbe RS, Qaiyumi SQ, McCarter RJ Jr, Keay S, et al. A randomized trial of surgical antimicrobial prophylaxis with and without vancomycin in organ transplant patients. *Clin Transplant.* 1999;13:245-52.
12. Saukkonen K, Garland R, Koziel H. Aerosolized pentamidine as alternative primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in adult hepatic and renal transplant recipients. *Chest.* 1996;109:1250-5.
13. Meyers B, Borrego F, Papanicolaou G. *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis with atovaquone in trimethoprim-sulfamethoxazole-intolerant orthotopic liver transplant patients: a preliminary study. *Liver Transpl.* 2001;7:750-1.
14. Torre-Cisneros J, Fortún J, Aguado JM, De la Ca R, Cisneros JM, Gavalda J, et al. Recomendaciones GESITRA-SEIMC y RESITRA sobre prevención y tratamiento de la infección por citomegalovirus en pacientes trasplantados. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23:424-37.

15. Paya C, Humar A, Domínguez E, Washburn K, Blumberg E, Alexander B, et al. Valganciclovir Solid Organ Transplant Study Group. Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2004;4:611-20.
16. Roche Laboratories Inc. Prescribing information Valcyte™ (valganciclovir hydrochloride tablets). Nutley, New Jersey, 2001.
17. Trouillhet I, Benito N, Cervera C, Rivas P, Cofan F, Almela M, et al. Influence of age in renal transplant infections: cases and controls study. *Transplantation.* 2005;80:989-2.
18. Valera B, Gentil MA, Cabello V, Fijo J, Cordero E, Cisneros JM. Epidemiology of urinary infections in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2006;38:2414-5.
19. Cervera C, Linares L, Perelló R, Marco F, Cofán F, Ricart MJ, et al. Cephalosporin resistant gram-negative bacilli infection (ESBL and AMPc) after kidney and kidney-pancreas transplant patients [abstract K-2674]. En: Hooper DC, Hammer SM, Rothman-Denes LB, editors. Program and abstracts of the 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (San Francisco). American Society for Microbiology; 2006 Septiembre, San Francisco(CA), EUA; 2006. p. 350.
20. Linares L, Cervera C, Marco F, Martínez JA, Perelló R, Cofán F, et al. Risk factors for cephalosporin-resistant (ESBL and AMPc producing) gram-negative enteric bacilli infection in renal and kidney-pancreas transplant patients. 16th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Nice, France. April 1-4, 2006. Abstract #P923.
21. Muñoz P. Management of urinary tract infections and lymphocele in renal transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2001;33 Suppl 1:53-7.
22. Kamath NS, John GT, Neelakantan N, Kirubakaran MG, Jacob CK. Acute graft pyelonephritis following renal transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2006;8:140-7.
23. Audard V, Amor M, Desvieux D, Pastural M, Baron C, Philippe R, et al. Acute graft pyelonephritis: a potential cause of acute rejection in renal transplant. *Transplantation.* 2005;80:1128-30.
24. Rice JC, Peng T, Kuo YF, Pendyala S, Simmons L, Boughton J, et al. Renal allograft injury is associated with urinary tract infection caused by *Escherichia coli* bearing adherence factors. *Am J Transplant.* 2006;6:2375-83.
25. Brazda E, Ofner D, Riedmann B, Spechtenhauser B, Margreiter R. The effect of nephrectomy on the outcome of renal transplantation in patients with polycystic kidney disease. *Ann Transplant.* 1996;1:15-8.
26. Fuller TF, Brennan TV, Feng S, Kang SM, Stock PG, Freise CE. End stage polycystic kidney disease: indications and timing of native nephrectomy relative to kidney transplantation. *J Urol.* 2005;174:2284-8.
27. Glassman DT, Nipkow L, Bartlett ST, Jacobs SC. Bilateral nephrectomy with concomitant renal graft transplantation for autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Urol.* 2000;164:661-4.
28. Tveit DJ, Hypolite IO, Poropatich RK, Hsieh P, Cruess D, Hawkes CA, et al. Hospitalizations for bacterial pneumonia after renal transplantation in the United States. *J Nephrol.* 2002;15:255-62.
29. Sileri P, Pursell KJ, Coady NT, Giacomoni A, Berliti S, Tzoracoleftherakis E, et al. A standardized protocol for the treatment of severe pneumonia in kidney transplant recipients. *Clin Transplant.* 2002;16:450.
30. Cervera C, Agustí C, Ángeles Marcos M, Pumarola T, Cofan F, Navasa M, et al. Microbiologic features and outcome of pneumonia in transplanted patients. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2006;55:47-54.
31. Berger N, Wirmsberger R, Kafka R, Margreiter C, Ebenbichler C, Stelzmueller I, et al. Infectious complications following 72 consecutive enteric-drained pancreas transplants. *Transpl Int.* 2006;19:549-57.
32. Dantas SR, Kuboyama RH, Mazzali M, Moretti ML. Nosocomial infections in renal transplant patients: risk factors and treatment implications associated with urinary tract and surgical site infections. *J Hosp Infect.* 2006;63:117-23.
33. Aguado JM, Herrero JA, Gavaldá J, Torre-Cisneros J, Blanes M, Rufi G, et al. Clinical presentation and outcome of tuberculosis in kidney, liver, and heart transplant recipients in Spain. Spanish Transplantation Infection Study Group, GESITRA. *Transplantation.* 1997;63:1278-86.
34. Muñoz P, Rodríguez C, Bouza E. *Mycobacterium tuberculosis* infection in recipients of solid organ transplants. *Clin Infect Dis.* 2005;40:581-7.
35. Singh N, Paterson DL. *Mycobacterium tuberculosis* infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clin Infect Dis.* 1998;27:1266-77.
36. Richeldi L. Rapid identification of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12 Suppl 9:34-6.
37. Doucette K, Fishman JA. Nontuberculous mycobacterial infection in hematopoietic stem cell and solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2004;38:1428-39.
38. Sagedal S, Nordal KP, Hartmann A, Degre M, Holter E, Foss A, et al. A prospective study of the natural course of cytomegalovirus infection and disease in renal allograft recipients. *Transplantation.* 2000;70:1166-74.
39. Small LN, Lau J, Snyderman DR. Preventing post-organ transplantation cytomegalovirus disease with ganciclovir: a meta-analysis comparing prophylactic and preemptive therapies. *Clin Infect Dis.* 2006;43:869-70.
40. Ricart MJ, Malaise J, Moreno A, Crespo M, Fernández-Cruz L, Euro-SPK Study Group. Cytomegalovirus: occurrence, severity, and effect on graft survival in simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20 Suppl 2:25-32,62.
41. Huurman VA, Kalpoe JS, Van de LiP, Vaessen N, Ringers J, Kroes AC, et al. Choice of antibody immunotherapy influences cytomegalovirus viremia in simultaneous pancreas-kidney transplant recipients. *Diabetes Care.* 2006;29:842-7.
42. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2002;34:1094-7.
43. Fica A, Cervera C, Pérez N, Marcos MA, Ramírez J, Linares L, et al. Immunohistochemically proven CMV-end organ disease in solid-organ transplant patients. Clinical features and usefulness of conventional diagnostic tests. *Transpl Infect Dis.* En prensa. DOI: 10.1111/j.1399-3062.2007.00220.x
44. Limaye AP, Bakthavatsalam R, Kim HW, Randolph SE, Hallderson JB, Healey PJ, et al. Impact of cytomegalovirus in organ transplant recipients in the era of antiviral prophylaxis. *Transplantation.* 2006;81:1645-52.
45. Singh N. Late-onset cytomegalovirus disease as a significant complication in solid organ transplant recipients receiving antiviral prophylaxis: a call to heed the mounting evidence. *Clin Infect Dis.* 2005;40:704-8.
46. Benito N, Ricart MJ, Pumarola T, Marcos MA, Oppenheimer F, Camacho AM. Infection with human herpesvirus 6 after kidney-pancreas transplant. *Am J Transplant.* 2004;4:1197-9.
47. Benito N, Moreno A, Pumarola T, Marcos MA. Virus del herpes humano tipo 6 y tipo 7 en receptores de trasplantes. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2003;21:424-32.
48. Cervera C, Marcos MA, Linares L, Roig E, Benito N, Pumarola T, et al. A prospective survey of human herpesvirus-6 primary infection in solid organ transplant recipients. *Transplantation.* 2006;82:979-82.
49. Hirsch HH, Steiger J. Polyomavirus BK. *Lancet Infect Dis.* 2003;3:611-23.
50. Knowles WA, Pipkin P, Andrews N, Vyse A, Minor P, Brown DW, et al. Population-based study of antibody to the human polyomaviruses BKV and JCV and the simian polyomavirus SV40. *J Med Virol.* 2003;71:115-23.
51. Drachenberg CB, Papadimitriou JC. Polyomavirus-associated nephropathy: update in diagnosis. *Transpl Infect Dis.* 2006;8:68-75.
52. Hirsch HH. BK virus: opportunity makes a pathogen. *Clin Infect Dis.* 2005;41:354-60.
53. 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.
54. Gupta G, Shapiro R, Thai N, Randhawa PS, Vats A. Low incidence of BK virus nephropathy after simultaneous kidney pancreas transplantation. *Transplantation.* 2006;82:382-8.
55. Trofe J, Gaber LW, Stratta RJ, Shokouh-Amiri MH, Vera SR, Alloway RR, et al. Polyomavirus in kidney and kidney-pancreas transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2003;5:21-8.
56. Haririan A, Ramos ER, Drachenberg CB, Weir MR, Klassen DK. Polyomavirus nephropathy in native kidneys of a solitary pancreas transplant recipient. *Transplantation.* 2002;73:1350-3.
57. Trofe J, Hirsch HH, Ramos E. Polyomavirus-associated nephropathy: update of clinical management in kidney transplant patients. *Transpl Infect Dis.* 2006;8:76-85.
58. Josephson MA, Williams JW, Chandraker A, Randhawa PS. Polyomavirus-associated nephropathy: update on antiviral strategies. *Transpl Infect Dis.* 2006;8:95-101.
59. Moreno A, Cervera C, Rovira M, Uriburu C, Almela M, De la Cámara R, et al, and the members of RESITRA Study Group (Spain) [abstract K-1564]. Bloodstream Infection In Transplant Patients In Spain. En: Hooper DC, Hammer SM, Rothman-Denes LB, editors. Abstracts of the 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Washington). American Society for Microbiology; 2005 Diciembre 16-19. Washington, EUA; p. 356.
60. Nath DS, Kandaswamy R, Gruessner R, Sutherland DE, Dunn DL, Humar A. Fungal infections in transplant recipients receiving alemtuzumab. *Transplant Proc.* 2005;37:934-6.
61. Safdar N, Slattery WR, Knasinski V, Gangnon RE, Li Z, Pirsch JD, et al. Predictors and outcomes of candiduria in renal transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2005;40:1413-21.
62. Husain S, Wagener MM, Singh N. *Cryptococcus neoformans* infection in organ transplant recipients: variables influencing clinical characteristics and outcome. *Emerg Infect Dis.* 2001;7:375-81.
63. Singh N, Alexander BD, Lortholary O, Dromer F, Gupta KL, John GT, et al. *Cryptococcus neoformans* in Organ Transplant Recipients: Impact of Calcineurin-Inhibitor Agents on Mortality. *J Infect Dis.* 2007;195:756-64.
64. Singh N, Lortholary O, Alexander BD, Gupta KL, John GT, Pursell K, et al. Allograft loss in renal transplant recipients with cryptococcosis neoformans

- associated immune reconstitution syndrome. *Transplantation*. 2005;80:1131-3.
65. Tharayil John G, Shankar V, Talaulikar G, Mathews MS, Abraham Abraham M, Punnakuzhathil Thomas P, et al. Epidemiology of systemic mycoses among renal-transplant recipients in India. *Transplantation*. 2003;75:1544-51.
66. Panackal AA, Dahlman A, Keil KT, Peterson CL, Mascola L, Mirza S, et al. Outbreak of invasive aspergillosis among renal transplant recipients. *Transplantation*. 2003;75:1050-3.
67. Altiparmak MR, Apaydin S, Trablus S, Serdengecti K, Ataman R, Ozturk R, et al. Systemic fungal infections after renal transplantation. *Scand J Infect Dis*. 2002;34:284-8.
68. Gustafson TL, Schaffner W, Lavelly GB, Stratton CW, Johnson HK, Hutcheson RH Jr. Invasive aspergillosis in renal transplant recipients: correlation with corticosteroid therapy. *J Infect Dis*. 1983;148:230-8.
69. Paterson DL, Singh N. Invasive aspergillosis in transplant recipients. *Medicine (Baltimore)*. 1999;78:123-38.
70. Gavaldá J, Ruiz I, MICOMED, GESITRA, SEIMC. Recomendaciones para el tratamiento de la infección por *Aspergillus* spp. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003;21:571-8.
71. Singh N, Limaye AP, Forrest G, Safdar N, Muñoz P, Pursell K, et al. Combination of voriconazole and caspofungin as primary therapy for invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients: a prospective, multicenter, observational study. *Transplantation*. 2006;81:320-6.
72. Trullas JC, Cervera C, Benito N, De la Be J, Agustí C, Rovira M, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in solid organ and bone marrow transplant recipients. *Transplant Proc*. 2005;37:4091-3.
73. Renoult E, Georges E, Biava MF, Hulin C, Frimat L, Hestin D, et al. Toxoplasmosis in kidney transplant recipients: report of six cases and review. *Clin Infect Dis*. 1997;24:625-34.
74. Basset D, Faraut F, Marty P, Dereure J, Rosenthal E, Mary C, et al. Visceral leishmaniasis in organ transplant recipients: 11 new cases and a review of the literature. *Microbes Infect*. 2005;7:1370-5.

#### NOTA

Los artículos publicados en la sección "Formación Médica Continuada" forman parte de grupos temáticos específicos (antibiograma, antimicrobianos, etc.). Una vez finalizada la publicación de cada tema, se irán presentando al Sistema Español de Acreditación de la Formación Médica Continuada (SEAFORMEC) para la obtención de créditos.

Una vez concedida la acreditación, esta se anunciará oportunamente en la Revista y se abrirá un período de inscripción gratuito para los socios de la SEIMC y suscriptores de la Revista, al cabo del cual se iniciará la evaluación, durante un mes, que se realizará a través de la web de Ediciones Doyma.

## ANEXO. Infecciones en el paciente con trasplante renal y pancreático

1. **Un paciente receptor de un trasplante doble de riñón y páncreas presenta fiebre de 38 °C a los 30 días de la intervención. En la analítica de sangre se observa una creatinina de 2,3 mg/dl, 8.800 leucocitos y una proteína C reactiva de 8. ¿Cuál de las siguientes es la causa menos probable de la clínica del paciente?**
  - a) Aspergilosis pulmonar invasiva.
  - b) Infección de la herida quirúrgica.
  - c) Síndrome viral por citomegalovirus.
  - d) Nefropatía asociada a poliomavirus.
  - e) Pielonefritis aguda del injerto renal.
2. **Con respecto a la nefropatía asociada a virus BK, ¿cuál de las siguientes es correcta?**
  - a) La detección de células *decoy* en una muestra de orina con función renal normal justifica la práctica de una biopsia renal.
  - b) La ausencia de células *decoy* en un paciente con deterioro de la función renal prácticamente descarta el cuadro.
  - c) El cidofovir intravenoso es la medida inicial en el tratamiento de esta patología.
  - d) El cuadro es específico del paciente con trasplante renal y/o pancreático.
  - e) Es frecuente la infección primaria por virus BK tras el trasplante.
3. **Un paciente con trasplante renal hace 2 años y sin complicaciones consulta por fiebre, tos, expectoración y condensación lobular en el lóbulo inferior derecho. ¿Cuál de las siguientes opciones es verdadera?**
  - a) La medida inicial será la realización de una broncoscopia con lavado broncoalveolar.
  - b) Siempre debemos pensar en CMV como agente etiológico.
  - c) Un tratamiento óptimo sería combinar un carbapenem y un antifúngico con actividad frente a hongos filamentosos.
  - d) El pronóstico será similar al de la población inmunocompetente.
  - e) Podemos descartar un microorganismo oportunista como responsable del cuadro.
4. **Con respecto a la tuberculosis en el trasplantado renal es falso que...**
  - a) Las complicaciones del uso de isoniazida limitan su uso como opción de primera línea.
  - b) Su incidencia es muy superior a la del inmunocompetente.
  - c) La rifampicina interacciona de forma importante con los fármacos inmunosupresores.
  - d) Es frecuente que se presente como enfermedad extrapulmonar.
  - e) El PPD como técnica diagnóstica es de escasa utilidad.
5. **¿Cuál de las siguientes medidas preventivas en el período pretrasplante renal en el adulto no tiene una indicación formal?**
  - a) Vacunación triple vírica en seronegativos.
  - b) Vacunación frente a *Haemophilus influenzae*.
  - c) Determinación de serologías virales.
  - d) Realización de PPD y radiografía de tórax.
  - e) Vacunación frente al virus de la hepatitis B.
6. **Respecto a la enfermedad criptocócica del trasplantado renal señale la opción correcta:**
  - a) La forma pulmonar aislada es la más frecuente.
  - b) Rara vez es una patología grave.
  - c) La inmunosupresión basada en tacrolimus se asocia a peor pronóstico.
  - d) Presenta una mortalidad superior al 10%.
  - e) El tratamiento de elección de inicio es el fluconazol.
7. **Un paciente con trasplante renal 30 días antes de la clínica, sin complicaciones y con profilaxis correcta, consulta por fiebre alta, confusión, anemia (Hb 8,7 mg/dl) y leucopenia (1.800 céls./ $\mu$ l). De las siguientes opciones, ¿cuál cree que sería la menos probable?**
  - a) Infección por el virus del herpes 6.
  - b) Infección fúngica invasora.
  - c) Toxoplasmosis diseminada.
  - d) Enfermedad por citomegalovirus.
  - e) Sepsis grave.
8. **Tras 10 días del trasplante renal, una mujer de 38 años presenta dolor en la zona del injerto, cicatriz quirúrgica con buen aspecto, fiebre alta, sedimento urinario patológico, deterioro de la función renal (creatinina 4,8 mg/dl) y leucocitosis de 18.000 céls./ $\mu$ l. De las siguientes opciones, ¿cuál escogería como tratamiento?**
  - a) Fosfomicina trometamol 3 g/día durante 2 días.
  - b) Carbapenem intravenoso.
  - c) Ganciclovir en dosis de 5 mg/kg/12 h.
  - d) Ciprofloxacino 400 mg/12 h y voriconazol 200 mg/12 h.
  - e) Exploración quirúrgica con limpieza de la herida.
9. **Un paciente de 25 años, con trasplante doble de riñón y páncreas hace 7 meses, consulta por fiebre, diarrea sanguinolenta y dolor abdominal. Una colonoscopia muestra ulceraciones en colon descendente sugestivas de colitis por CMV. ¿Cuál de las siguientes opciones se asocia con el diagnóstico?**
  - a) Serología basal para CMV negativa en el pretrasplante.
  - b) Serología basal para CMV positiva en el pretrasplante.
  - c) Patrón serológico para CMV D-/R-.
  - d) Patrón serológico para CMV D+/R-.
  - e) La serología basal de CMV no es un factor de riesgo para la enfermedad por CMV.
10. **En relación con la clínica de la infección por herpesvirus, señale la opción falsa entre las siguientes asociaciones:**
  - a) Citomegalovirus → Diarrea, dolor abdominal, perforación intestinal.
  - b) Virus del herpes 6 → Encefalitis, fiebre, aplasia medular.
  - c) Virus del herpes 7 → Dolor epigástrico, perforación gástrica.
  - d) Virus del herpes simple → Lesión labial, úlceras orales, disfagia.
  - e) Virus varicela-zóster → Neumonitis, exantema pustuloso.