



## Capítulo 44

### Infecciones en el trasplante renal

Francisco López Medrano, Amado Andrés Belmonte,  
Carlos Lumbreras Bermejo, José María Morales Cerdán,  
Dolores Burgos Rodríguez, José María Aguado García

#### 1. INTRODUCCIÓN

#### 2. FUENTES DE INFECCIÓN

#### 3. CRONOLOGÍA DE LAS INFECCIONES

#### 4. INFECCIÓN BACTERIANA

4.1. Infección del tracto urinario

4.2. Tuberculosis

#### 5. INFECCIONES VÍRICAS

5.1. Virus del grupo herpes

5.2. Virus respiratorios: gripe, parainfluenza, adenovirus,  
virus respiratorio sincitial

5.3. Infección por poliomavirus BK

#### 6. INFECCIONES FÚNGICAS EN EL TRASPLANTE RENAL

6.1. *Candida* sp

6.2. *Aspergillus* sp

6.3. *Cryptococcus neoformans*

6.4. *Pneumocystis jiroveci*

#### 7. INFECCIONES POR PROTOZOOS

7.1. *Toxoplasma gondii*

#### 8. INFECCIONES POR MICROORGANISMOS TROPICALES

#### 9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

#### 10. BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## 1. INTRODUCCIÓN

Las infecciones son una causa frecuente de morbilidad y mortalidad en los receptores de un trasplante renal. Su prevención y tratamiento adecuado son pilares sobre los que debe asentarse un programa de trasplante renal de calidad. Los receptores de trasplante de un órgano sólido son susceptibles de padecer una gran variedad de complicaciones infecciosas que se presentan con frecuencia con síntomas poco específicos, imitando otras complicaciones como el rechazo o la toxicidad farmacológica. El correcto tratamiento de las infecciones en el receptor de un trasplante se ve dificultado por la toxicidad y las interacciones entre los fármacos antimicrobianos y los inmunosupresores, así como por la escasa tolerancia de estos pacientes a ciertos procedimientos diagnósticos agresivos necesarios para establecer un diagnóstico de certeza.

## 2. FUENTES DE INFECCIÓN

Los pacientes que reciben un trasplante renal tienen factores predisponentes de infección diferentes de los de la población general. Es necesario considerar la situación pretrasplante, la posible transmisión de infecciones a través del propio injerto renal, las complicaciones que hayan ocurrido en el postrasplante inmediato, el grado de inmunosupresión del paciente y sus comorbilidades. En la **tabla 1** se detallan los factores más relevantes.

## 3. CRONOLOGÍA DE LAS INFECCIONES

En la **figura 1** se expone una imagen gráfica de la cronología de las infecciones en el paciente trasplantado. La infección nosocomial predomina durante las primeras semanas tras el trasplante; las infecciones oportunistas entre el 2.º y el 6.º mes, momento en que la inmunosupresión es mayor, y las infecciones de adquisición comunitaria son las dominantes a partir del 6.º mes. Sin embargo, en aquellos casos con complicaciones en el período inicial postrasplante (en relación con la técnica quirúrgica, episodios de rechazo o la propia enfermedad infecciosa) pueden observarse infecciones graves oportunistas más allá de los 6 meses posteriores al trasplante.

## 4. INFECCIÓN BACTERIANA

### 4.1. Infección del tracto urinario

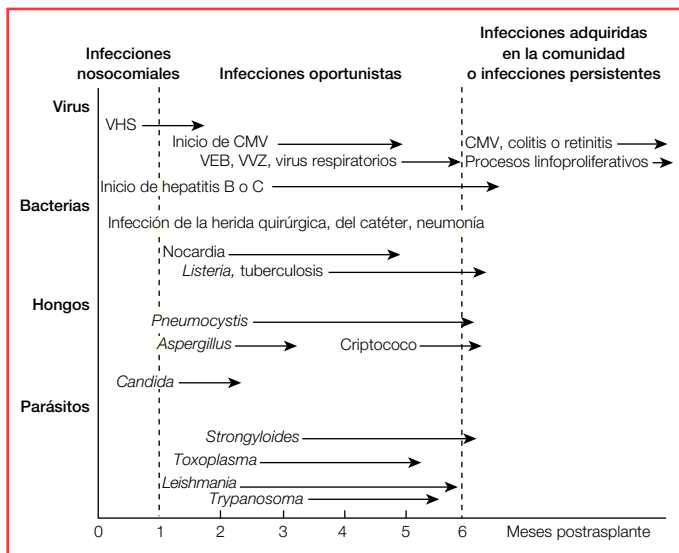
Los bacilos gramnegativos son los responsables de más del 70% de las infecciones del tracto urinario y, al igual que en la población general, *Escheri-*

**Tabla 1****Factores predisponentes de infección en los receptores de trasplante renal**

- **Previos del huésped**
  - Enfermedades de base: diabetes mellitus, infección por virus de la hepatitis
  - Edad
  - Ausencia de inmunidad específica frente a citomegalovirus, virus del herpes simple, virus de la varicela-zóster, virus de Epstein-Barr
  - Colonización por bacterias y/u hongos
  - Infección latente tuberculosa, sifilítica, por citomegalovirus, virus del herpes simple, virus de la varicela-zóster o virus de Epstein-Barr
  - Tratamiento previo con antimicrobianos, esteroides u otro tipo de inmunosupresores
- **En relación con el propio trasplante**
  - Estado clínico del receptor en el momento del trasplante: estancia previa en unidad de cuidados intensivos, necesidad de ventilación mecánica, insuficiencia renal, malnutrición
  - Lesión de preservación del injerto
  - Transmisión de microorganismo a través del injerto renal (bacterias, hongos, tuberculosis, citomegalovirus, virus de la varicela-zóster, virus de Epstein-Barr, etc.)
  - Variables quirúrgicas: duración de la cirugía, experiencia del equipo quirúrgico, tipos de anastomosis del injerto
  - Instrumentación posquirúrgica: ventilación mecánica prolongada, necesidad prolongada de fármacos vasoactivos, presencia de catéteres intravasculares y de sondas de drenaje, necesidad de recirugía, necesidad de retrasplante
- **En relación con la inmunosupresión**
  - Tipos de inmunosupresores
  - Intensidad de la inmunosupresión
  - Episodios de rechazo que precisen de mayor inmunosupresión
  - Infección por virus inmunomoduladores: citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, virus de la inmunodeficiencia humana

*chia coli* constituye la causa más frecuente. La infección por *Pseudomonas aeruginosa* es más frecuente que en la población general, especialmente en caso de pielonefritis. Se ha descrito una incidencia mayor de *P. aeruginosa*, estafilococos coagulasa negativos y *Enterobacter cloacae* en las primeras 3-5 semanas después del trasplante renal y su posterior sustitución por *Escherichia coli* y enterococos durante las semanas 6 a 12.

Los pacientes que reciben un trasplante renal pueden desarrollar pielonefritis del riñón trasplantado. En este caso las manifestaciones clínicas se caracteri-

**Figura 1**

Cronología de las infecciones después del trasplante renal. CMV: citomegalovirus; VEB: virus de Epstein-Barr; VHS: virus del herpes simple; VZV: virus de la varicela-zóster.

zan por fiebre, hematuria, disuria y dolor sobre el injerto. Es importante reconocer esta infección de manera precoz, ya que tanto el pronóstico de la infección como el del trasplante dependerán de la precocidad con que se instaure el tratamiento. La localización más frecuente del riñón trasplantado es la fosa iliaca, por lo que habrá que establecer el diagnóstico diferencial de la pielonefritis del injerto con procesos como apendicitis, diverticulitis y otras infecciones abdominales, embarazo ectópico, enfermedad inflamatoria pélvica y torsión de quiste ovárico. También hay que tener en cuenta que el rechazo del riñón trasplantado puede cursar con manifestaciones clínicas muy parecidas a las de la pielonefritis: fiebre y dolor sobre el órgano trasplantado. En las **tablas 2 y 3** se detalla la terapia antibiótica empírica recomendada para el tratamiento de la cistitis y pielonefritis en receptores de trasplante renal.

Una infección peculiar de la vía urinaria en trasplantados renales es la que se debe a *Corynebacterium urealyticum*. Esta bacteria grampositiva presenta una potente ureasa capaz de sintetizar cálculos de estruvita (fosfato amónico magnésico) y subsecuentemente dar lugar al desarrollo de pielitis y cistitis incrustante. Esta infección es difícil de diagnosticar, dado que el aislamiento

| <b>Tabla 2</b><br><b>Tratamiento antibiótico empírico por vía oral en receptores de trasplante renal con infección del tracto urinario bajo (cistitis)<sup>a,b</sup></b> |                   |                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------|
| <b>Antibiótico</b>                                                                                                                                                       | <b>Dosis (mg)</b> | <b>Intervalo</b> |
| Trimetoprima-sulfametoxazol <sup>c,d</sup>                                                                                                                               | 160/800           | Cada 12 h        |
| Norfloxacin <sup>e</sup>                                                                                                                                                 | 400               | Cada 12 h        |
| Ciprofloxacino <sup>e</sup>                                                                                                                                              | 500               | Cada 12 h        |
| Levofloxacino <sup>e</sup>                                                                                                                                               | 500               | Cada 24 h        |
| Cefixima                                                                                                                                                                 | 400               | Cada 24 h        |
| Nitrofurantoina                                                                                                                                                          | 100               | Cada 6 h         |
| Amoxicilina-ácido clavulánico                                                                                                                                            | 500               | Cada 12 h        |

<sup>a</sup>En receptores de trasplante renal se prefieren las pautas de tratamiento de 10-14 días de duración.

<sup>b</sup>Deben tenerse en cuenta los patrones de sensibilidad de los aislamientos de infecciones previas en el mismo paciente. La susceptibilidad del microorganismo al antibiótico empleado debe confirmarse *in vitro* en el aislamiento que se realice en el urocultivo.

<sup>c</sup>No se considera adecuado para aquellos pacientes trasplantados que estén recibiendo este antibiótico como profilaxis.

<sup>d</sup>Limitado su empleo para aquellas zonas geográficas en las que la tasa de resistencia a este fármaco sea inferior al 20%.

<sup>e</sup>Deben evitarse las fluoroquinolonas en mujeres embarazadas, que estén lactando o en adolescentes menores de 17 años.

de la bacteria en la orina precisa de cultivo en medios selectivos o de su incubación durante al menos 48-72 horas. Debe sospecharse en receptores de trasplante renal con un cuadro clínico de más de un mes de evolución, litiasis de estruvita en la vía urinaria, cistitis o pielitis incrustante y/u orina alcalina (pH > 7), junto con piuria en el sedimento urinario pero cultivo negativo en medios convencionales. Se ha empleado la vancomicina y la teicoplanina para el tratamiento. La actividad de linezolid se ha demostrado *in vitro*, pero no se ha comunicado experiencia clínica alguna con este antibiótico.

#### 4.2. Tuberculosis

La infección activa por *Mycobacterium tuberculosis* presenta una estrecha relación con el grado de inmunosupresión en los portadores de trasplante renal, especialmente con la dosis administrada de esteroides. La manifestación clínica más frecuente es la afectación pulmonar. Radiológicamente puede remedar una neumonía adquirida en la comunidad, presentarse en forma de lesiones nodulares (con cavitación o sin ella) o con un patrón miliar micronodular. Se ha descrito la afectación extrapulmonar de prácticamente cualquier órgano. Las manifestaciones clínicas de la tuberculosis extrapulmonar

| <b>Tabla 3</b><br><i>Dosificación de antibióticos por vía intravenosa para el tratamiento empírico de la pielonefritis en receptores de trasplante renal<sup>a,b</sup></i> |              |                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------|
| <b>Antibiótico</b>                                                                                                                                                         | <b>Dosis</b> | <b>Intervalo</b> |
| Piperacilina-tazobactam                                                                                                                                                    | 3.375 g      | Cada 6 h         |
| Ceftazimida                                                                                                                                                                | 2 g          | Cada 8 h         |
| Cefepima                                                                                                                                                                   | 2 g          | Cada 12 h        |
| Imipenem <sup>c</sup>                                                                                                                                                      | 0,5 g        | Cada 6 h         |
| Meropenem <sup>c</sup>                                                                                                                                                     | 1 g          | Cada 8 h         |
| Gentamicina <sup>d</sup>                                                                                                                                                   | 5 mg/kg      | Cada 24 h        |
| Amikacina <sup>d</sup>                                                                                                                                                     | 15 mg/kg     | Cada 24 h        |
| Ciprofloxacino <sup>e</sup>                                                                                                                                                | 400 mg       | Cada 12 h        |
| Levofloxacino <sup>e</sup>                                                                                                                                                 | 500 mg       | Cada 24 h        |
| Aztreonam <sup>f</sup>                                                                                                                                                     | 2 g          | Cada 6 h         |
| Vancomicina <sup>g</sup>                                                                                                                                                   | 15 mg/kg     | Cada 12 h        |
| Linezolid                                                                                                                                                                  | 600 mg       | Cada 12 h        |
| Daptomicina                                                                                                                                                                | 6 mg/kg      | Cada 24 h        |

<sup>a</sup>Se recomiendan pautas de tratamiento de 10-14 días en portadores de trasplante renal.

<sup>b</sup>Deben tenerse en cuenta los patrones de sensibilidad de los aislamientos de infecciones previas en el mismo paciente. La susceptibilidad del microorganismo al antibiótico empleado debe confirmarse in vitro en el aislamiento que se realice en el urocultivo.

<sup>c</sup>De primera elección cuando se sospeche infección por bacterias productoras de beta-lactamasas de espectro ampliado.

<sup>d</sup>Ajustar la dosis según los niveles sérico en el valle. Evitar en mujeres embarazadas.

<sup>e</sup>Deben evitarse las fluoroquinolonas en mujeres embarazadas, que estén lactando o en adolescentes menores de 17 años.

<sup>f</sup>Puede emplearse en pacientes alérgicos a  $\beta$ -lactámicos.

<sup>g</sup>Ajustar las dosis según los niveles séricos en el valle.

pueden ser muy poco expresivas, y ésta puede incluso manifestarse exclusivamente en forma de síndrome febril. En los receptores de trasplante renal, la sospecha de esta entidad debe estar siempre presente e incluso plantear la necesidad de iniciar tratamiento empírico.

El diagnóstico de presunción se realiza mediante la visualización de bacilos ácido-alcoholresistentes en el lugar de la infección o por la presencia de granulomas caseificantes en las muestras histológicas. El diagnóstico de confirmación requiere el aislamiento del microorganismo en cultivo especial para micobacterias. El tratamiento se inicia con cuatro fármacos antituberculosos (habitualmente isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol) en es-

pera del estudio de sensibilidad de la cepa aislada. Algunos expertos recomiendan el empleo de rifabutina como alternativa a la rifampicina, dado su menor poder de interacción con los anticalcineúricos. Otros autores aconsejan no emplear rifamicinas en sujetos en tratamiento con estos inmunosupresores.

*El mejor abordaje de la tuberculosis en portadores de trasplante renal es la profilaxis.* En el momento de la inclusión en lista de espera de trasplante renal debería realizarse una prueba cutánea con tuberculina (PPD-Mantoux) (v. cap. 41). En aquellos sujetos con prueba positiva, sin infección activa tuberculosa y sin hepatopatía de base, debería iniciarse el tratamiento de infección latente tuberculosa («profilaxis») con isoniazida durante 6-12 meses. Este tratamiento no contraindica el trasplante pero debe continuarse después de la implantación del injerto hasta completar el tiempo establecido.

## 5. INFECCIONES VÍRICAS

### 5.1. Virus del grupo herpes

#### 5.1.1. Citomegalovirus

##### 5.1.1.1. Epidemiología

El citomegalovirus es el virus más relevante en los individuos trasplantados. La infección produce un estado añadido de inmunosupresión en el receptor, que favorece el desarrollo de infecciones por otros microorganismos oportunistas. También se ha implicado a los citomegalovirus como favorecedores de rechazo agudo y crónico del injerto renal y como causantes de enfermedades malignas. En España, hasta el 90% de la población general adulta está infectada por citomegalovirus, que se manifiesta por la presencia de serología (IgG) positiva para el virus.

##### 5.1.1.2. Factores de riesgo

###### 5.1.1.2.1. Derivados del estado serológico del receptor

Los receptores seronegativos para citomegalovirus del riñón de un donante seropositivo presentan un alto riesgo de infección (90%) y desarrollo de enfermedad activa. El trasplante de órganos de donantes seropositivos para citomegalovirus a receptores seropositivos supone un riesgo menor (15-20%) de desarrollar enfermedad activa por este virus.

###### 5.1.1.2.2. Derivados del tipo de inmunosupresión

La inmunosupresión con anticuerpos antilinfocíticos monoclonales o policlonales más la administración de esteroides, ciclosporina o tacrolimus aumentan el riesgo de infección por citomegalovirus.

### 5.1.1.3. Procedimientos diagnósticos

#### 5.1.1.3.1. Métodos serológicos

La detección de IgG frente a citomegalovirus indica que ha existido infección por el virus. La positividad de la IgM indica infección reciente.

#### 5.1.1.3.2. Métodos virológicos

- **Cultivo de citomegalovirus:** se realiza en fibroblastos humanos. Esta técnica ha perdido relevancia frente a las dos que se describen a continuación
- **Determinación de antigenemia de citomegalovirus:** detecta en los leucocitos circulantes un antígeno estructural (pp65) de citomegalovirus mediante un anticuerpo monoclonal. Es una técnica rápida (4-6 h) y semicuantitativa, lo cual permite establecer un diagnóstico precoz y valorar la respuesta al tratamiento administrado.
- **Determinación de citomegalovirus por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa:** permite la cuantificación de copias de ácido desoxirribonucleico (ADN) de citomegalovirus en sangre. Esta técnica es muy sensible y en muchos laboratorios ha sustituido a la determinación de antigenemia pp65 como prueba de elección para la detección de citomegalovirus. Su principal limitación es la estandarización de la prueba y el establecimiento de un punto de corte con correlación clínica
- **Métodos histológicos:** en la biopsia del tejido infectado por citomegalovirus se pueden observar células con inclusiones intranucleares «en ojo de lechuza». Las técnicas de inmunohistoquímica pueden revelar la presencia del virus en determinados tejidos.

#### 5.1.1.4. Manifestaciones clínicas

La simple presencia de fiebre en un receptor de trasplante renal debe alertar sobre la posibilidad de enfermedad por citomegalovirus, especialmente en los primeros 6 meses tras el trasplante. En ocasiones la fiebre se acompaña de manifestaciones clínicas como astenia intensa, anorexia, mialgias y artralgias. La infección de órganos concretos puede manifestarse como esofagitis (disfagia), gastritis (epigastria), colitis (diarrea), hepatitis, neumonitis, coriorretinitis, nefritis u otras menos frecuentes (pancreatitis, encefalitis, mielitis transversa). La afectación de la médula ósea produce cuadros más o menos marcados de pancitopenia, principalmente leucopenia.

#### 5.1.1.5. Tratamiento

El tratamiento de elección es el ganciclovir por vía intravenosa en dosis de 5 mg/kg de peso cada 12 horas durante 14 días. En caso de afectación del tubo digestivo, el globo ocular o el sistema nervioso central debe prolongarse el tratamiento durante al menos 21 días. La dosis de ganciclovir debe

ajustarse en caso de insuficiencia renal. Para el tratamiento de infección por citomegalovirus resistente a ganciclovir la alternativa es el foscarnet. En pacientes con manifestaciones clínicas leves (p. ej., sólo con fiebre o con síndrome vírico no grave) puede plantearse el tratamiento de inicio con valganciclovir por vía oral (900 mg/12 h si la función renal es normal), siempre bajo estrecha monitorización clínica.

#### *5.1.1.6. Profilaxis*

La profilaxis de la infección por citomegalovirus difiere según el estado serológico del receptor en el momento del trasplante. El grupo GESITRA (Grupo Español de Estudio de Infección en Trasplante) recomienda:

- Profilaxis universal con valganciclovir (900 mg/24 h por vía oral) o ganciclovir (5 mg/kg/24 h por vía intravenosa) durante los primeros 3 meses posteriores al trasplante para receptores seronegativos del riñón de un donante infectado por citomegalovirus (R-/D+).
- En receptores de sueros antitímocíticos, ganciclovir i.v., 5 mg/kg/12 h al menos durante 14 días.
- En receptores infectados por citomegalovirus (R+/D+ o R+/D-), profilaxis los primeros 14 días y posteriormente monitorización periódica de activación de citomegalovirus (mediante antigenemia o PCR) para realizar tratamiento anticipado en cuanto se detecte la actividad del virus. La pauta de tratamiento anticipado es la misma que la recomendada para el tratamiento en el punto previo (es decir, administración de ganciclovir o valganciclovir cada 12 horas).

### *5.1.2. Virus de Epstein-Barr (VEB)*

#### *5.1.2.1. Factores de riesgo*

Los más importantes son la adquisición de la infección después del trasplante y el empleo de sueros antitímocíticos.

#### *5.1.2.2. Manifestaciones clínicas*

El virus de Epstein-Barr puede producir neumonitis intersticial y hepatitis. A veces el cuadro es difícil de distinguir de una infección por citomegalovirus. La forma más grave de infección comporta el desarrollo de un síndrome linfoproliferativo postrasplante con afectación ganglionar y visceral.

#### *5.1.2.3. Procedimientos diagnósticos*

La seroconversión de un paciente seronegativo es el dato de mayor importancia diagnóstica. No obstante, la detección de ADN vírico mediante PCR en sangre también es un dato de mucho valor. En los linfomas B postrasplante se ha detectado, mediante PCR, genoma del virus de Epstein-Barr. Podría ser recomendable la monitorización periódica de la carga viral (PCR cuantitativa) para el diagnóstico precoz del síndrome linfoproliferativo postrasplante.

#### *5.1.2.4. Tratamiento*

La utilidad de los antivirales en el tratamiento del virus de Epstein-Barr es controvertida. Los síndromes linfoproliferativos postrasplante pueden remitir mediante disminución de la inmunosupresión. Un fármaco que puede ser útil en esta situación es el rituximab.

#### *5.1.3. Virus del herpes zóster*

La primoinfección por este virus provoca varicela y su reactivación zóster monometamérico o multimetamérico y excepcionalmente un herpes zóster diseminado.

##### *5.1.3.1. Manifestaciones clínicas*

En la primoinfección se produce una varicela y, eventualmente, diseminación con neumonitis, pancreatitis, hepatitis, encefalitis y coagulación intravascular diseminada. La reactivación produce herpes zóster con vesículas y dolor que afecta al dermatoma que inerva la raíz nerviosa donde se reactivó el virus.

##### *5.1.3.2. Procedimientos diagnósticos*

Tanto la varicela como el herpes zóster son tan característicos que el diagnóstico se basa habitualmente en las manifestaciones clínicas. Se puede realizar cultivo del virus de las lesiones cutáneas.

##### *5.1.3.3. Tratamiento*

El tratamiento de elección es el aciclovir. El inicio en las primeras 48 horas es fundamental para aumentar su efectividad. La varicela requiere un tratamiento intravenoso con aciclovir con dosis de 10 mg/kg/8 h durante 14 días. Los receptores de trasplante renal seronegativos que entran en contacto con personas con varicela pueden beneficiarse de la profilaxis con inmunoglobulina específica y aciclovir administrado en las primeras 72 horas después del contacto.

#### *5.1.4. Herpes simple*

##### *5.1.4.1. Epidemiología*

El 80% de la población se encuentra infectada por el virus, que permanece en estado latente en los ganglios de los nervios sensitivos.

##### *5.1.4.2. Manifestaciones clínicas*

Las presentaciones más frecuentes son las lesiones orales y labiales. En las formas locales más graves, las úlceras pueden afectar a la faringe y al esófago. Ocasionalmente se producen cuadros clínicos muy graves de infección diseminada, con neumonitis, hepatitis y encefalitis. Todo receptor de trasplante renal debe ser vigilado estrechamente en el primer mes después del trasplante para detectar y tratar precozmente esta infección.

#### 5.1.4.3. Procedimientos diagnósticos

La serología es útil para conocer si el sujeto es portador del virus. Las lesiones herpéticas de boca y faringe suelen diagnosticarse clínicamente. En caso de duda sobre el diagnóstico puede realizarse cultivo en medios especiales para virus. Para el diagnóstico de encefalitis herpética la técnica de elección es la PCR en el líquido cefalorraquídeo.

#### 5.1.4.4. Tratamiento

El aciclovir o sus profármacos son los tratamientos de elección de esta infección. Si la afectación es grave debe iniciarse el tratamiento por vía intravenosa.

### 5.2. Virus respiratorios: gripe, parainfluenza, adenovirus, virus respiratorio sincitial

La infección por virus respiratorios en receptores de trasplante renal es tan frecuente como en la población general, pero con un mayor riesgo de desarrollar formas complicadas. La complicación más habitual es la evolución a neumonía vírica con o sin sobreinfección bacteriana. El virus respiratorio sincitial y especialmente el de la gripe (estacional y pandémico) son los que comportan mayor riesgo de desarrollo de neumonía.

La asociación de fiebre y tos es la combinación que presenta un mayor valor predictivo positivo de infección por virus de la gripe frente a la producida por otros virus respiratorios. En los receptores de trasplante renal con sospecha clínica de infección por virus de la gripe (estacional o pandémico), debe considerarse la administración de tratamiento con oseltamivir (75 mg/12 h durante 5 días por vía oral) en las primeras 48 horas desde el inicio del cuadro clínico. En caso de exposición a un individuo con infección gripal, puede plantearse la administración de oseltamivir profiláctico en sujetos trasplantados (75 mg/24 h durante 10 días por vía oral) en las primeras 48 horas tras el contacto. *Todos los portadores de un trasplante renal deben recibir anualmente la vacuna frente a la gripe (estacional y pandémica).* La vacuna por vía intramuscular que se administra en España está producida con virus inactivados y, por tanto, no existe contraindicación (salvo la alergia al huevo) para su administración a individuos inmunodeprimidos. Los portadores de trasplante renal deben recibir también la vacuna frente a neumococo.

### 5.3. Infección por poliomavirus BK

#### 5.3.1. Epidemiología y factores de riesgo

El poliomavirus BK pertenece a la familia de los papovavirus, mide 45 nm de diámetro, no tiene envoltura y contiene una doble cadena circular de ADN. El virus tiene tropismo por el epitelio transicional, tubular y parietal de la cápsula de Bowman. La infección primaria suele ocurrir en la infancia sin

síntomas específicos, y el virus queda en estado latente en el urotelio y causa infecciones clínicamente significativas sólo en los pacientes inmunodeprimidos. Causa principalmente una nefropatía tubulointersticial que puede conducir a la pérdida del injerto y a estenosis ureteral.

La prevalencia de la nefropatía del injerto asociada a poliomavirus BK oscila entre 1 y 10% en función del régimen inmunosupresor y de los métodos de aproximación al diagnóstico. La pérdida del injerto secundaria es del 50-100% a los 24 meses en centros sin cribado sistemático, lo que pone de relieve la importancia del diagnóstico precoz de la enfermedad.

Los factores de riesgo para el desarrollo de nefropatía del injerto asociada a poliomavirus BK son: la triple terapia con inhibidores de la calcineurina, mofetil micofenolato y esteroides; ser varón de más de 50 años; ser receptor seronegativo del virus BK que recibe donante seropositivo del virus; incompatibilidad HLA; lesión isquémica o inmunológica, y carga vírica latente, entre otros.

### 5.3.2. Diagnóstico histológico y progresión de la nefropatía

La única manifestación clínica de nefropatía del injerto asociada a poliomavirus BK es el deterioro de la función renal, y cuando ocurre ya es tarde para intervenir, dada la lesión histológica tubulointersticial subyacente.

La enfermedad sólo puede diagnosticarse mediante biopsia del injerto, en el que encontraremos las típicas inclusiones víricas nucleares basófilas en las células epiteliales (tubulares, capsula de Bowman y/o urotelio) y signos de inflamación con tubulitis (hallazgos similares a los que aparecen en el rechazo agudo mediados por células T). Sólo mediante inmunohistoquímica para el SV-40 antígeno LT podremos apreciar la tinción positiva nuclear e identificar el poliomavirus (BK, JC) como responsable de la inflamación y descartar el diagnóstico de rechazo agudo del injerto. En la nefropatía del injerto asociada a poliomavirus BK se establecen tres patrones histológicos de gravedad según la identificación y extensión del infiltrado inflamatorio y de la fibrosis asociados a la infección vírica.

### 5.3.3. Curso clínico, diagnóstico precoz y tratamiento

El desarrollo de la enfermedad está precedido por la aparición de viruria, reflejo de la reactivación y replicación vírica, con la aparición de las típicas células señuelo (*decoy cells*), aunque su cuantificación mediante PCR es más sensible. Cuando la viruria es  $> 10^7$  copias/ml y persistente, la aparición de viremia  $> 10^5$  copias/ml semanas o meses más tarde es la regla. La viruria no es diagnóstica de afectación del parénquima renal, pero en pacientes con función renal normal o disfunción renal moderada, la probabilidad de encontrarnos con hallazgos histológicos de nefropatía del injerto asociada a poliomavirus BK es directamente proporcional a la duración y nivel de viremia.

El mejor tratamiento de la nefropatía del injerto asociada a poliomavirus BK es el diagnóstico precoz para intervenir antes de que se produzca la lesión histológica. Las Guías KDIGO sugieren la realización de cribado sistemático en:

- Todos los pacientes mediante viremia trimestral durante el primer año.
- Siempre que se produzca disfunción renal sin causa justificada.
- Después del tratamiento de un episodio de rechazo agudo.

Se recomienda reducir la inmunosupresión cuando la viremia sea  $> 10^7$  copias/ml de forma persistente. No está indicada la intervención en ausencia de viremia. Se han seguido tratamientos antivirales de forma empírica.

## 6. INFECCIONES FÚNGICAS EN EL TRASPLANTE RENAL

### 6.1. *Candida* sp

#### 6.1.1. Factores de riesgo

Los factores de riesgo son la inmunosupresión (especialmente los esteroides), el tratamiento antibiótico de amplio espectro, la nutrición parenteral y el uso de catéteres de acceso venoso, sonda vesical, tutor ureteral o catéter de nefrostomía.

#### 6.1.2. Manifestaciones clínicas

- **Afectación mucocutánea:** produce el denominado *muguet* oral, a partir del cual se puede extender a la faringe, el esófago y excepcionalmente la tráquea. La piel suele afectarse en los pliegues (intértrigo), y también puede afectar a la mucosa vaginal.
- **Afectación urinaria:** se producen infecciones urinarias por *Candida* en trasplantados renales con sonda vesical, litiasis o tutores ureterales. Un importante factor de riesgo de infección urinaria es el trasplante pancreático simultáneo con derivación de la vía exocrina a la vejiga.
- **Candidemia y candidiasis invasiva:** lo más frecuente es que se origine en un catéter de acceso vascular, sobre todo en pacientes con nutrición parenteral.

#### 6.1.3. Tratamiento

Las candidiasis orofaríngea y vaginal se tratan con nistatina tópica. Si la respuesta no es adecuada puede emplearse tratamiento sistémico (p. ej., con fluconazol por vía oral).

Para la candidemia y la candidiasis invasiva el fármaco de elección es el fluconazol (dosis inicial de 800 mg y posteriormente 400 mg/24 h, por vía oral o intravenosa; se debe ajustar la dosis a la función renal). La especie que produce infección con más frecuencia es *C. albicans*, que suele ser

sensible a fluconazol. Otras especies como *C. glabrata* o *C. krusei* pueden ser resistentes al fluconazol. Se recomienda iniciar el tratamiento empírico con una equinocandina (anidulafungina, caspofungina, micafungina) cuando el paciente presente sepsis grave (o shock séptico) y/o se sospeche la posibilidad de resistencia al fluconazol (administración previa de este antifúngico, colonización previa por especies resistentes, neutropenia). La amfotericina B liposomal es una alternativa para el tratamiento.

## 6.2. *Aspergillus* sp

### 6.2.1. Factores de riesgo

Se ha descrito un mayor riesgo de aspergilosis invasiva en receptores de trasplante de órgano sólido en las siguientes circunstancias: administración de esteroides a altas dosis, insuficiencia renal con necesidad de hemodiálisis, ingreso prolongado en unidad de cuidados intensivos, recirugía, infección activa por citomegalovirus, rechazo grave y otros casos en el mismo programa de trasplante.

### 6.2.2. Manifestaciones clínicas

Lo más frecuente es la afectación pulmonar en forma de nódulos, habitualmente múltiples, rodeados de un anillo de necrosis («signo del halo»), que evolucionan a la cavitación. Otra posibilidad es la afectación de los senos paranasales: esta forma de aspergilosis debe sospecharse (y tratar de diagnosticarse agresivamente) en todo paciente trasplantado renal con sinusitis que no se resuelve adecuadamente con tratamiento antibiótico. El diagnóstico se realiza mediante broncoscopia con lavado broncoalveolar y, si es factible, biopsia transbronquial.

### 6.2.3. Tratamiento

Actualmente el tratamiento de elección de la aspergilosis pulmonar es el voriconazol. Este fármaco presenta múltiples interacciones (incluidos varios inmunosupresores) que siempre deben tenerse en cuenta cuando se pauta. La alternativa para el tratamiento es la amfotericina B liposomal. En formas especialmente graves puede plantearse el empleo conjunto de alguno de los antifúngicos citados junto con caspofungina. Debe disminuirse al máximo la administración de inmunosupresores (y procurar incluso su suspensión completa). En algunos casos con amenaza de estructuras vasculares del pulmón o afectación de senos paranasales está indicada la resección quirúrgica.

## 6.3. *Cryptococcus neoformans*

Este hongo produce una infección pulmonar primaria, desde donde se disemina a la piel, sistema nervioso central, huesos y tracto urinario. La afectación más grave es la del sistema nervioso central en forma de meningitis de evolución subaguda. El tratamiento de elección es la amfotericina B liposo-

mal con o sin fluorocitosina. Si se produce un aumento de presión intracranial son necesarias punciones lumbares con periodicidad incluso diaria.

#### 6.4. *Pneumocystis jiroveci*

Tradicionalmente considerado un parásito, actualmente se clasifica taxonómicamente en el grupo de los hongos. Hasta hace pocos años se denominaba *Pneumocystis carinii*.

##### 6.4.1. Factores de riesgo

Los principales factores de riesgo para desarrollar la infección son la inmunosupresión con sueros antitímicos o con altas dosis de esteroides, así como la infección activa por citomegalovirus.

##### 6.4.2. Manifestaciones clínicas

La infección produce una neumonía intersticial de curso subagudo con tos no productiva, hipoxemia grave y elevación de lactato deshidrogenasa (LDH).

##### 6.4.3. Diagnóstico

El diagnóstico de elección se realiza mediante toma de lavado broncoalveolar por broncoscopia para la tinción específica de *P. jiroveci*. La PCR en muestras pulmonares es muy sensible pero muy poco específica. Es una de las infecciones fúngicas que produce una mayor elevación de  $\beta$ -glucano en sangre.

##### 6.4.4. Tratamiento

La neumonía por *Pneumocystis* se trata con dosis elevadas de cotrimoxazol intravenoso (20 mg/kg/día de trimetoprima durante 14-21 días). En caso de intolerancia o resistencia a cotrimoxazol la alternativa es la pentamidina. En casos graves ( $pO_2 < 70$  mmHg o gradiente alveoloarterial de oxígeno  $> 35$  mmHg) se recomienda añadir esteroides al tratamiento (metilprednisolona, 40 mg/12 h por vía intravenosa).

##### 6.4.5. Prevención

La incidencia de neumonía por *P. jiroveci* disminuye drásticamente si se administra profilaxis con cotrimoxazol durante los primeros 6 meses después del trasplante a todos los receptores de un injerto renal.

## 7. INFECCIONES POR PROTOZOOS

### 7.1. *Toxoplasma gondii*

La toxoplasmosis tiene mayor incidencia en el trasplante cardíaco, pero también puede afectar al trasplantado renal. La implantación de un riñón de

donante seropositivo para *Toxoplasma* en un receptor seronegativo es el principal factor de riesgo.

#### 7.1.1 Manifestaciones clínicas

La infección *de novo* puede cursar como un simple síndrome febril con mayor o menor afectación sistémica. Los dos cuadros de afectación visceral más graves son los que se producen por invasión del pulmón y, sobre todo, del sistema nervioso central. En este caso lo característico es el desarrollo de abscesos cerebrales múltiples (remedando a lo descrito en los infectados por virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]). Cuadros menos frecuentes en el trasplantado renal son la hepatitis y la miocarditis.

#### 7.1.2. Diagnóstico

Se puede realizar de manera indirecta mediante la detección de anticuerpos de tipo IgM o detectando un aumento significativo del título de IgG. Debe buscarse el parásito en las muestras histológicas del pulmón, el encéfalo o el miocardio.

#### 7.1.3. Tratamiento

Se realiza de elección con la asociación de sulfadiazina y pirimetamina (con ácido polínico). En pacientes alérgicos a las sulfamidas se sustituye la sulfadiazina por clindamicina.

#### 7.1.4. Profilaxis

La profilaxis con cotrimoxazol que se administra al receptor de trasplante renal para protegerlo frente a *P. jiroveci* presenta también una alta efectividad en la prevención de la toxoplasmosis

## 8. INFECCIONES POR MICROORGANISMOS TROPICALES

En la actualidad, más del 10% de la población de España es inmigrante. Esto hace que la presencia de donantes y receptores de órganos sólidos que son extranjeros ya no sea algo excepcional. El fenómeno de la inmigración se asocia a determinadas infecciones que pueden ser especialmente graves en el receptor de un trasplante renal. Éstas se pueden producir por transmisión a través del injerto que se implanta o por reactivación de infecciones latentes en relación con la inmunosupresión. Se ha descrito la transmisión del virus humano linfotrópico T de tipo 1 (HTLV-1), de la enfermedad de Chagas (*Trypanosoma cruzi*) o del paludismo, y la reactivación de infecciones como la producida por *Strongyloides stercoralis* o la cisticercosis. La descripción detallada de estas enfermedades en pacientes trasplantados debe consultarse en monografías especializadas.

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Para el tratamiento de las enfermedades infecciosas del receptor de un trasplante renal se emplean antimicrobianos con un importante potencial para interferir con los inmunosupresores y otros fármacos de empleo habitual en este tipo de paciente. En la **tabla 4** se detallan las interacciones más importantes y los ajustes que deberían realizarse para el empleo conjunto de estos fármacos.

| <div>Tabla 4</div> <div>Principales interacciones farmacológicas con significación clínica entre antimicrobianos (excluidos los antirretrovirales) e inmunosupresores</div> |                                                     |                             |                  |                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------|------------------|-----------------------------------------|
| Anti-microbiano                                                                                                                                                             | Inmunosupresor                                      | Efecto                      | Grado del efecto | Recomendación                           |
| Ofloxacino                                                                                                                                                                  | Ciclosporina A, tacrolimus                          | ↑ niveles de inmunosupresor | ++               | Utilizar otra quinolona                 |
| Ciprofloxacino                                                                                                                                                              | Ciclosporina A, tacrolimus                          | ↑ niveles de inmunosupresor | +                | Monitorizar los niveles                 |
| Levofloxacino                                                                                                                                                               | Ciclosporina A                                      | ↑ niveles de inmunosupresor | ±                | Ninguna                                 |
| Moxifloxacino                                                                                                                                                               | Ciclosporina A, tacrolimus, sirolimus               | Ninguno (pocos datos)       | -                | Ninguna                                 |
| Eritromicina                                                                                                                                                                | Ciclosporina A, tacrolimus, sirolimus               | ↑ niveles de inmunosupresor | +++              | Evitar                                  |
| Claritromicina                                                                                                                                                              | Ciclosporina A, tacrolimus, sirolimus               | ↑ niveles de inmunosupresor | ++               | Reducir la dosis a la mitad/monitorizar |
| Azitromicina                                                                                                                                                                | Ciclosporina A, tacrolimus, sirolimus               | ↑ niveles de inmunosupresor | ±                | Ninguna                                 |
| Rifampicina                                                                                                                                                                 | Ciclosporina A, tacrolimus, sirolimus, micofenolato | ↓ niveles de inmunosupresor | +++              | Evitar/monitorizar los niveles          |

(Continúa)

| <b>Tabla 4</b><br><i>Principales interacciones farmacológicas con significación clínica entre antimicrobianos (excluidos los antirretrovirales) e inmunosupresores (cont.)</i> |                                                     |                             |                         |                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Anti-microbiano</b>                                                                                                                                                         | <b>Inmunosupresor</b>                               | <b>Efecto</b>               | <b>Grado del efecto</b> | <b>Recomendación</b>                                                           |
| Rifabutina                                                                                                                                                                     | Ciclosporina A, tacrolimus, sirolimus, micofenolato | ↓ niveles de inmunosupresor | ++                      | Monitorizar los niveles                                                        |
| Aminoglicósidos                                                                                                                                                                | Ciclosporina A, tacrolimus                          | ↑ neurotoxicidad            | +++                     | Evitar                                                                         |
| Glucopéptidos                                                                                                                                                                  | Ciclosporina A, tacrolimus                          | ↑ neurotoxicidad            | + / ++                  | Monitorizar la función renal                                                   |
| Linezolid                                                                                                                                                                      | Micofenolato, azatioprina                           | ↑ mielotoxicidad            | ++                      | Monitorizar leucocitos/plaquetas                                               |
| Sulfamidas                                                                                                                                                                     | Micofenolato, azatioprina                           | ↑ mielotoxicidad            | ++                      | Monitorizar leucocitos/plaquetas                                               |
| Metronidazol                                                                                                                                                                   | Ciclosporina A, tacrolimus, sirolimus               | ↑ niveles de inmunosupresor | +                       | Monitorizar los niveles                                                        |
| Ketoconazol                                                                                                                                                                    | Ciclosporina A, tacrolimus, sirolimus               | ↑ niveles de inmunosupresor | +++                     | Evitar                                                                         |
| Voriconazol                                                                                                                                                                    | Ciclosporina A, tacrolimus, sirolimus               | ↑ niveles de inmunosupresor | +++                     | Reducir la dosis de ciclosporina A a la mitad y de tacrolimus en $\frac{2}{3}$ |
| Itraconazol                                                                                                                                                                    | Ciclosporina A, tacrolimus, sirolimus               | ↑ niveles de inmunosupresor | ++                      | Monitorizar los niveles                                                        |
| Posaconazol                                                                                                                                                                    | Ciclosporina A, tacrolimus, sirolimus               | ↑ niveles de inmunosupresor | +++                     | Reducir la dosis de ciclosporina A a $\frac{1}{4}$ y de tacrolimus a la mitad  |

(Continúa)

**Tabla 4**  
**Principales interacciones farmacológicas con significación clínica entre antimicrobianos (excluidos los antirretrovirales) e inmunosupresores (cont.)**

| Anti-microbiano                      | Inmunosupresor                        | Efecto                      | Grado del efecto             | Recomendación                                                 |
|--------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Fluconazol                           | Ciclosporina A, tacrolimus, sirolimus | ↑ niveles de inmunosupresor | ++ (dependiente de la dosis) | Reducir la dosis de ciclosporina A y de tacrolimus a la mitad |
| Caspofungina                         | Ciclosporina A                        | Hepatotoxicidad             | ± (dudoso)                   | Monitorizar GOT, GPT                                          |
| Micafungina                          | Ciclosporina A, tacrolimus, sirolimus | Ninguno                     | -                            | Ninguna                                                       |
| Anidulafungina                       | Ciclosporina A, tacrolimus, sirolimus | Ninguno                     | -                            | Ninguna                                                       |
| Amfotericina B en formas liposomales | Ciclosporina A, tacrolimus            | ↑ nefrotoxicidad            | ++                           | Monitorizar la función renal                                  |
| Ganciclovir/valganciclovir           | Micofenolato, azatioprina             | ↑ mielotoxicidad            | ++                           | Monitorizar los leucocitos                                    |
| Foscarnet                            | Ciclosporina A, tacrolimus            | ↑ nefrotoxicidad            | +++                          | Monitorizar la función renal/iones                            |
| Cidofovir                            | Ciclosporina A, tacrolimus            | ↑ nefrotoxicidad            | +++                          | Monitorizar la función renal/iones                            |

±: efecto dudoso; +: interacción menor; ++: interacción moderada; +++: interacción grave; ↑: incrementa; ↓: reduce.

## 10. BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Aguado JM, Torre-Cisneros J, Fortún J, Benito N, Meije Y, Doblas A, et al. Documento de consenso para el tratamiento de la tuberculosis en el trasplante de órgano sólido. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009;27:467-53.
- Alméras C, Foulongne V, Garrigue V, Szwarc I, Vetromile F, Segondy M, et al. Does reduction in immunosuppression in viremic patients prevent

BK virus nephropathy in de novo renal transplant recipients? A prospective study. *Transplantation* 2008;85:1099-104.

- Asberg A, Humar A, Rollag H, Jardine AG, Mouas H, Pescovitz MD, et al. Oral valganciclovir is noninferior to intravenous ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2007;7:2106-13.
- Einollahi B, Lessan-Pezeshki M, Pourfarziani V, Nemat E, Nafar M, Pour-Reza-Gholi F, et al. Invasive fungal infections following renal transplantation: a review of 2410 recipients. *Ann Transplant* 2008;13(4):55-8.
- Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007;357:2601-14.
- Kidney Diseases Improving Global Outcomes (KDIGO). Transplant Work Group. *Am J Transplant* 2009;9(Suppl 3):S1-157.
- Len O, Gavalda J, Blanes M, Montejo M, San Juan R, Moreno A, et al. Spanish Research Network for the Study of Infection in Transplantation. Donor infection and transmission to the recipient of a solid allograft. *Am J Transplant* 2008;8:2420-5.
- Lopez-Medrano F, Aguado JM, Lizasoain M, Folgueira D, Juan RS, Díaz-Pedroche C, et al. Clinical implications of respiratory virus infections in solid organ transplant recipients: a prospective study. *Transplantation* 2007;84:851-6.
- Martín-Dávila P, Fortún J, López-Vélez R, Norman F, Montes de Oca M, Zamarrón P, et al. Transmission of tropical and geographically restricted infections during solid-organ transplantation. *Clin Microb Rev* 2008;21: 60-96.
- Special issue: AST Infectious Diseases Guidelines. 2<sup>nd</sup> ed. *Am J Transplant* 2009;9(Suppl. 4):s1-281.