

# Evaluación del riesgo de infección en los receptores de trasplante renal: papel de las estrategias de monitorización inmunológica

Mario Fernández-Ruiz, José María Aguado

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

Nefrología Sup Ext 2016;7(2):22-37

## INTRODUCCIÓN

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

La implementación en la práctica clínica de estrategias de monitorización inmunológica durante el período de seguimiento postrasplante podría resultar en la minimización de estos eventos adversos al permitir el ajuste individualizado del tratamiento con arreglo al estado global de inmu-

nosupresión de cada paciente, como recientemente ha demostrado un ensayo clínico basado en la determinación de los niveles intracelulares de trifosfato de adenosina (ATP por sus siglas en inglés, *adenosine triphosphate*) en los linfocitos T CD4<sup>+</sup> mediante un test comercial<sup>7</sup>. La estrategia ideal de monitorización inmunológica debería estar fundamentada en biomarcadores sensibles y específicos, que fueran capaces de compendiar la naturaleza multidimensional de la respuesta inmune tanto innata como adaptativa, cuya determinación fuera sencilla y reproducible desde un punto de vista técnico, y que pudieran ser puestos en conocimiento del clínico en un corto período de tiempo a fin de permitir la toma de decisiones terapéuticas<sup>8</sup>. Hasta la fecha, la única estrategia con un grado significativo de implantación en la práctica asistencial se limita a la monitorización de los niveles plasmáticos de fármacos inmunosupresores, principalmente anticalcineurínicos e inhibidores de la diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR por sus siglas en inglés, *mammalian target of rapamycin*). Por desgracia, este abordaje unidimensional, de carácter exclusivamente farmacocinético, dista de cumplir estos requisitos<sup>9,10</sup>.

La presente revisión se centrará en una serie de estrategias de monitorización inmunológica que comparten su naturaleza no patógena específica (resumidas en la tabla 1). Es decir, estos biomarcadores proporcionan una evaluación de la respuesta inmune que, ya sea funcional o exclusivamente cuantitativa, no está circunscrita a un determinado microorganismo, toda vez que no se basan en un estímulo antigénico concreto<sup>8</sup>. Deben ser diferenciados, por tanto, de los abordajes que tienen por objeto evaluar la magnitud y la

---

**Correspondencia:** Mario Fernández Ruiz  
Unidad de Enfermedades Infecciosas.  
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.  
mario\_fdezruiz@yahoo.es

**Tabla 1.** Estrategias de monitorización inmunológica de naturaleza no patógeno específica

Características	Inmunoglobulinas séricas	Componentes del sistema de complemento	Subpoblaciones linfocitarias en sangre periférica	Forma soluble de CD30 (sCD30)	Viremia por VEB o anellovirus
<b>Muestra requerida</b>	Suero	Suero	Sangre completa	Suero	Sangre completa, suero o plasma
<b>Técnica</b>	Nefelometría	Nefelometría, ELISA o genotipado del gen MBL2	Citometría de flujo	ELISA	PCR cuantitativa
<b>Análisis funcional</b>	No	No	No	Sí	Sí
<b>Ventajas</b>	Bajo coste. Técnica sencilla y ampliamente disponible. Posibilidad de intervención mediante reposición con IgIV	Bajo coste. Técnica sencilla (cuantificación de C3 y C4)	Técnica sencilla (métodos semiautomatizados). Excelente VPN para descartar infección. Amplia experiencia análoga en la infección por VIH	Técnica sencilla (kits comerciales). Bajo volumen de muestra requerida (25 µl)	Valoración funcional global de la inmunidad celular. Técnica sencilla y ampliamente disponible (PCR para VEB)
<b>Limitaciones</b>	No informa acerca del estado funcional de la inmunidad humoral. Evidencia aún limitada de la utilidad de las IgIV	No informa acerca del estado funcional del sistema del complemento. Interpretación compleja (genotipos de MBL2). Experiencia clínica limitada	No informa acerca del estado funcional de la inmunidad celular. Ausencia de puntos de corte establecidos. Modesto VPP	Ausencia de puntos de corte establecidos. Experiencia clínica limitada con resultados discordantes entre estudios	Ausencia de estandarización técnica. Ausencia de puntos de corte establecidos. Posible interferencia del tratamiento antiviral (VEB). Experiencia clínica limitada

C3 y C4: componentes 3 y 4 del complemento; ELISA: análisis de la inmunoabsorción ligada a enzimas; IgIV: inmunoglobulinas intravenosas; MBL: lectina fijadora de manosa; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; VEB: virus de Epstein-Barr; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo. Modificado de Fernández-Ruiz et al<sup>8</sup>.

funcionalidad de la respuesta celular adaptativa específica frente a ciertos virus, y cuyo esfuerzo se ha centrado fundamentalmente hasta el momento en el citomegalovirus (CMV). Estas técnicas, basadas en la medición de citoquinas de tipo Th1 como el interferón gamma en linfocitos pre-

viamente estimulados con péptidos virales, lisados virales o células dendríticas infectadas con virus vivos, han experimentado un notable desarrollo en los últimos años y quedarán fuera de nuestro objetivo, por lo que se remite al lector interesado a revisiones recientes al respecto<sup>11,12</sup>.

## NIVELES SÉRICOS DE INMUNOGLOBULINAS

La inmunidad humoral desempeña un papel crucial en la respuesta protectora tanto innata como adaptativa frente a los microorganismos causantes de infección. Interviene, entre otras funciones, en la opsonización y fagocitosis de bacterias encapsuladas (como *Streptococcus pneumoniae* o *Neisseria meningitidis*), en la activación del complemento o en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (tabla 2)<sup>13</sup>. En el paciente portador de TR concurren una serie de factores que actúan de forma deletérea sobre este brazo efector de la inmunidad, entre los que destacan el síndrome de malnutrición, inflamación y aterosclerosis en el periodo de diálisis pretrasplante y el propio tratamiento inmunosupresor<sup>14</sup>. En ese sentido, algunos autores han sugerido una asociación entre el uso del micofenolato de mofetilo y la disminución de los niveles séricos de inmunoglobulina G (IgG), que podría estar mediada por el efecto directo de este fármaco sobre la funcionalidad de los linfocitos B<sup>15-17</sup>. También se ha observado que la administración de anticalcineurínicos o de bolos de esteroides como terapia del rechazo agudo contribuye indirectamente a la alteración de la inmunidad humoral a través de un mecanismo inhibitorio sobre los linfocitos T CD4 Th2 y sus citoquinas (necesarios para la activación y expansión de los linfocitos B)<sup>14,18</sup>. Por todo ello, la hipogammaglobulinemia (HGG) es más frecuente en los receptores de TR que en sujetos sanos o en pacientes con enfermedad renal crónica no trasplantados. Esta complicación aparece habitualmente *de novo* tras el trasplante. En nuestra experiencia, la prevalencia de la HGG a expensas de IgG (definida por niveles séricos de IgG < 700 mg/dl) se incrementó desde el 6,6% en situación basal hasta el 52% en el primer mes postrasplante, para mantenerse en el 31,4% al sexto mes<sup>19</sup>. En un metaanálisis realizado a partir de 579 receptores de TR incluidos en seis estudios, la prevalencia de la HGG IgG a lo largo del primer año postrasplante fue del 40%. Es destacable que el descenso de la concentración de la IgG fuera clasificada como grave (< 400 mg/dl) hasta en el 8% de los casos<sup>20</sup>.

Desde el ya clásico trabajo de Wieneke et al, publicado hace más de 30 años, son múltiples los estudios que han analizado el impacto del desarrollo de la HGG *de novo* sobre la incidencia de complicaciones infecciosas en dis-

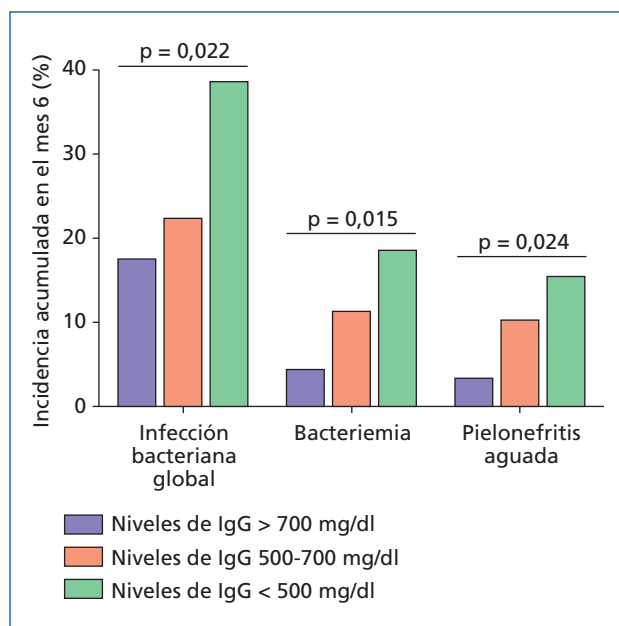
**Tabla 2.** Funciones desempeñadas por las inmunoglobulinas en la respuesta inmune frente a patógenos bacterianos

Neutralización de enzimas secretadas y de toxinas bacterianas
Opsonización y fagocitosis de bacterias encapsuladas (mediadas por los receptores de la Fc de las inmunoglobulinas)
Activación del sistema del complemento por la vía clásica (particularmente IgM)
Citotoxicidad celular mediada por anticuerpos (lisis celular directa por linfocitos <i>natural killer</i> y macrófagos)
Mantenimiento de la inmunidad de mucosas (fundamentalmente IgA)

Fc: fracción constante; IgA: inmunoglobulina A; IgM: inmunoglobulina M.

tintos tipos de trasplante de órgano sólido (TOS)<sup>17,19,21-26</sup>. En vista del papel de la inmunidad humoral en la respuesta frente a bacterias encapsuladas, no es sorprendente que la asociación patogénica más ampliamente documentada sea la que vincula HGG e infección bacteriana<sup>27</sup>. Por ejemplo, nuestro grupo demostró que los receptores de TR con HGG de cualquier clase (IgG, IgA o IgM) en el primer mes postrasplante presentan una mayor incidencia de infección de etiología bacteriana a lo largo de los meses siguientes (*hazard ratio* [HR]: 1,81) tras ajustar en un modelo multivariante por potenciales confusores (edad del paciente o desarrollo previo de rechazo, entre otros)<sup>19</sup>. De hecho, observamos una suerte de «gradiente de riesgo» según el cual la incidencia de infección bacteriana global, de bacteriemia y de pielonefritis aguda se incrementaba de forma progresiva conforme disminuían los niveles de la IgG (figura 1). Hasta la mitad de los receptores que presentaron niveles séricos de IgG por debajo de 500 mg/dl en el primer mes habían sufrido algún tipo de infección bacteriana al finalizar el sexto mes postrasplante. También hemos demostrado recientemente que la presencia de la HGG IgG predice el desarrollo de diarrea por *Clostridium difficile* tras el TR<sup>28</sup>, en la línea de trabajos previos en receptores de trasplante cardíaco<sup>29,30</sup>.

El impacto de las alteraciones adquiridas de la inmunidad humoral en receptores de TR y de otros tipos de TOS no se



**Figura 1.** Incidencia acumulada en el sexto mes postrasplante de infección bacteriana global, bacteriemia y pielonefritis aguda en una cohorte de 304 receptores de trasplante renal en función de los niveles séricos de inmunoglobulina G (IgG) determinados en el primer mes. Modificado de Fernández-Ruiz et al<sup>19</sup>.

limita a la infección bacteriana. En el citado metaanálisis de Florescu et al, los pacientes con HGG IgG grave presentaron un riesgo incrementado de infección por CMV (*odds ratio* [OR]: 2,40), aspergilosis invasora (OR: 8,19) y otras infecciones fúngicas (OR: 3,69)<sup>20</sup>. Sin duda, resulta más cuestionable establecer un nexo etiopatogénico directo entre los niveles de la IgG y la susceptibilidad a virus herpes y hongos filamentosos, toda vez que la inmunidad humoral juega un papel secundario en la respuesta frente a estos microorganismos en comparación con la inmunidad celular<sup>31,32</sup>. No debe excluirse, por lo tanto, que la presencia de la HGG no actúe más bien como un marcador de riesgo capaz de identificar a pacientes más frágiles, con mayor carga de comorbilidad y peor estado nutricional<sup>33</sup>.

La monitorización postrasplante de los niveles séricos de inmunoglobulinas presenta varias ventajas: amplia disponibilidad, sencillez técnica (la determinación suele realizarse mediante nefelometría), bajo coste y existencia de puntos de corte validados en la literatura<sup>14</sup>. Otro de los principales atractivos de esta estrategia radica en la posibi-

lidad de intervención a través de la administración de preparados de inmunoglobulinas inespecíficas por vía intravenosa (IgIV). De este modo, y si se asume que la HGG juega un papel patogénico en el desarrollo de la infección postrasplante, su reversión permitiría disminuir la incidencia de esta complicación sin necesidad de modificar el tratamiento inmunosupresor y, por tanto, sin comprometer la supervivencia del injerto<sup>14</sup>. La administración periódica de IgIV y de preparados similares por vía subcutánea constituye un abordaje profiláctico de contrastada utilidad en la inmunodeficiencia variable común y otras inmunodeficiencias primarias por déficit de anticuerpos<sup>34</sup>. Por desgracia, la experiencia acumulada hasta el momento en el campo del TOS es limitada y de baja calidad metodológica, y ofrece resultados discordantes. Carbone et al comunicaron su experiencia con un grupo de 55 receptores de trasplante cardíaco con HGG IgG (< 600 mg/dl) y al menos un episodio previo de infección, que fueron sometidos a una estrategia de reposición con IgIV (dosis de 300-400 mg/kg repetidas de forma mensual hasta alcanzar niveles de IgG superiores a 750 mg/dl). Los autores observaron un descenso en la incidencia de infecciones graves una vez que se inició el tratamiento, así como la normalización de ciertos parámetros funcionales de inmunidad humoral (títulos de anticuerpos antitoxoide tetánico y frente al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B [anti-HBsAg]), en ausencia de efectos adversos reseñables<sup>35</sup>. Recientemente han publicado una experiencia favorable con el uso de preparados por vía subcutánea<sup>36</sup>. Claustre et al obtuvieron resultados comparables en receptores de trasplante pulmonar, si bien el carácter retrospectivo y no aleatorizado limita la validez de su estudio<sup>37</sup>. Por el contrario, un ensayo clínico de diseño cruzado también realizado en receptores de trasplante pulmonar con HGG IgG (< 500 mg/dl), que fueron aleatorizados a recibir IgIV o placebo a lo largo de dos periodos consecutivos de 12 semanas, no fue capaz de detectar diferencias en la incidencia de infección bacteriana (aun cuando los niveles de IgG aumentaron de forma significativa durante la fase de administración de las IgIV). Hay que señalar, no obstante, que solo fueron incluidos 11 pacientes en este ensayo<sup>38</sup>. Florescu et al tampoco pudieron demostrar que la administración periódica de IgIV tuviera un efecto aparente sobre la mortalidad o la supervivencia del injerto en un estudio retrospectivo basado en una cohorte reducida y heterogénea integrada por

receptores de diversos tipos de TOS<sup>39</sup>. Según nuestro conocimiento, no se ha publicado hasta ahora ningún estudio de esta naturaleza enfocado específicamente a receptores de TR. A esta limitada evidencia disponible hay que añadir que la reposición periódica con IgIV constituye una terapia de coste elevado y no exenta de riesgos (fenómenos tromboembólicos arteriales y venosos, reacciones transfusionales o hemólisis)<sup>40,41</sup>.

### NIVELES SÉRICOS DE COMPONENTES DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO

El sistema del complemento actúa como un instrumento efector de la respuesta inmune tanto innata como adaptativa en tareas que incluyen la opsonización de bacterias encapsuladas (mediada fundamentalmente por los componentes C3b y C4b), la puesta en marcha de reacciones anafilactoides (componentes C3a y C5a), el aclaramiento de inmunocomplejos circulantes o la inducción de lisis celular por parte del complejo de ataque a la membrana (componentes C5b a C9)<sup>42</sup>. Sus tres vías de activación reconocen diversas señales, bien sean mediadas por anticuerpos (porción Fc de IgM e IgG) o independientes de estos (secuencias poliméricas de la superficie de los microorganismos), y confluyen sobre C3, cuya activación resulta en la constitución de la convertasa de C5 (C4b-C2aC3b en las vías clásica y asociada a lectinas y [C3b]<sub>2</sub>Bb en la vía alternativa). La convertasa de C5, a su vez, pone en marcha el complejo de ataque a la membrana sobre la célula diana<sup>43</sup>.

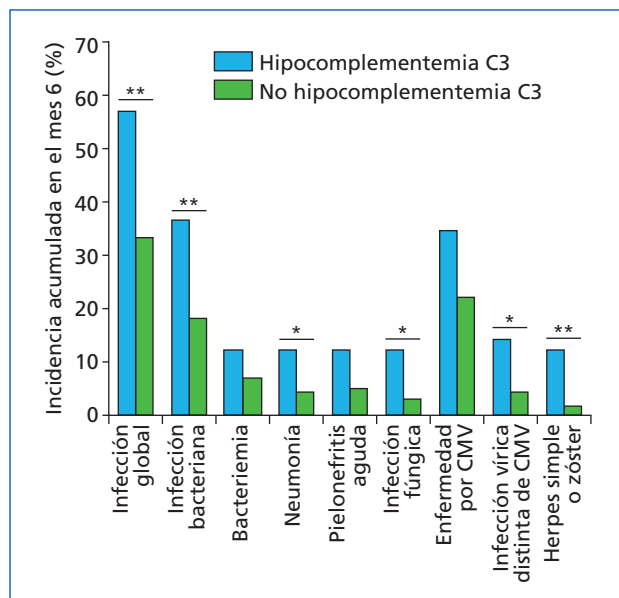
La monitorización del sistema del complemento se ha realizado clásicamente mediante parámetros funcionales que cuantifican su capacidad hemolítica (CH50 para la vía clásica y AP50 para la alternativa)<sup>44</sup>. La relativa complejidad técnica de este abordaje, no obstante, limita su aplicabilidad en la práctica habitual. La determinación mediante nefelometría o análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA por sus siglas en inglés, *enzyme linked immunosorbent assay*) de los niveles séricos de algunos de sus componentes, como el C3, el C4 o la lectina fijadora de manosa (MBL por sus siglas en inglés, *mannose-binding lectin*), supone una alternativa más accesible<sup>45</sup>. Otra aproximación consiste en el análisis de los determinantes

genéticos que modulan la concentración sérica de la MBL. Ha sido caracterizada una serie de polimorfismos de nucleótido único (SNP por sus siglas en inglés, *single nucleotide polymorphisms*) en el exón 1 y en la región promotora del gen MBL2, localizado en el cromosoma 10 y que codifica dicho componente de la vía de las lectinas<sup>46</sup>. Los alelos variantes de estos SNP originan defectos en la expresión del gen y en la polimerización de la proteína que son en gran parte responsables de la amplia variabilidad interpersonal observada en la concentración sérica de la MBL. Así, se estima que hasta la tercera parte de la población mundial presenta niveles deficientes de MBL, con notables diferencias étnicas en su distribución<sup>47</sup>.

La utilidad de la monitorización de ciertos componentes del sistema del complemento a la hora de individualizar el riesgo de infección tras el TR ha sido evaluada en varios estudios. Nuestro grupo determinó las concentraciones de C3 y C4 en situación basal (pretrasplante) y en los meses primero y sexto postrasplante en una cohorte de 270 pacientes<sup>48</sup>. Como era previsible a la luz de la posición clave que ocupa C3 en la cascada del complemento, este biomarcador se reveló más útil que C4. En concreto, la hipocomplementemia C3 (HCC3) en el primer mes (definida por niveles séricos de C3 < 84 mg/dl) estuvo presente en el 20% de los receptores y fue identificada como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de infección global (HR: 1,91) y bacteriana (HR: 2,13) durante el período intermedio (meses 1 a 6 postrasplante) (figura 2). La HCC3 en el sexto mes también se asoció con el desarrollo de infección bacteriana tardía (HR: 3,34). Es destacable que la mortalidad de cualquier causa también estuvo incrementada de forma significativa entre los pacientes que presentaron HCC3 en el primer mes<sup>48</sup>. Otros autores han comunicado asociaciones similares entre las concentraciones séricas de C3 y la incidencia de infección en receptores de trasplante cardíaco<sup>49</sup> y hepático<sup>50</sup>.

La inmunidad innata y la adaptativa ejercen funciones parcialmente complementarias. Se ha sugerido que la inmunosupresión que acompaña al TOS, al actuar de forma preferente sobre la respuesta adaptativa, permite poner de manifiesto deficiencias constitutivas en el sistema del complemento que carecen de impacto clínico aparente en el huésped inmunocompetente<sup>51</sup>. Esta hipótesis cobra es-





**Figura 2.** Incidencia acumulada en el sexto mes postrasplante de diversos tipos de infección en 270 receptores de TR con y sin hipocomplementemia C3 (definida por niveles séricos < 84 mg/dl) en el primer mes. Modificado de Fernández-Ruiz et al<sup>48</sup>. CMV: citomegalovirus.

\*p < 0,05; \*\*p < 0,01.

pecial relevancia al considerar el efecto de los niveles de la MBL y de sus determinantes genéticos sobre la susceptibilidad a la infección postrasplante. Por ejemplo, Manuel et al publicaron un caso muy ilustrativo de bacteriemia por meningococo (una bacteria encapsulada) en un receptor de TR con valores normales de C3, C4 y CH50, pero con niveles indetectables de MBL<sup>52</sup>. Broeders et al observaron un mayor riesgo de sepsis y de infección respiratoria en receptores de TR con niveles disminuidos de MBL<sup>24</sup>. En un estudio basado en 152 receptores de trasplante reno-pancreático simultáneo, Verschuren et al demostraron que cada incremento de 500 ng/ml en la concentración basal de la MBL se asociaba a un descenso en el riesgo posterior de infección del tracto urinario (OR: 0,83) y de sepsis de origen urológico (OR: 0,68)<sup>53</sup>. Todos estos hallazgos son congruentes con la mayor incidencia de *shock* séptico y otras infecciones que ha sido demostrada en receptores de injertos hepáticos procedentes de donantes portadores del alelo variante (O) en el exón 1 del gen MBL2 en comparación con los que reciben órganos de sujetos con el alelo salvaje (hay que señalar que la MBL se sintetiza mayoritariamente en el hígado, por lo que el genotipo del donante

es el principal factor que determina sus niveles séricos tras el trasplante hepático)<sup>54,55</sup>.

El papel de la MBL como molécula de reconocimiento de patrones (PRM por sus siglas en inglés, *pattern recognition molecule*) explica igualmente su participación en la inmunidad antiviral. Se ha observado una mayor incidencia de infección asintomática y de enfermedad por CMV tras la interrupción de la profilaxis con valganciclovir en receptores de TR de alto riesgo (donante seropositivo/receptor seronegativo) con los niveles de la MBL disminuidos (< 500 ng/ml) en la determinación basal<sup>56</sup>. En el contexto del trasplante hepático<sup>57</sup> y pulmonar<sup>58</sup> se han comunicado resultados similares. Por el contrario, el estudio de Segedal et al no pudo concluir que los niveles basales de la MBL modificaran el riesgo de infección o de enfermedad por CMV en receptores de TR, si bien los autores describieron una asociación entre esta complicación y la concentración de la proteína 2 de serina-lectina fijadora de manosa (MASP-2 por sus siglas en inglés, *mannose-binding lectin-associated serine protease 2*), una proteasa involucrada en la vía de activación asociada a las lectinas<sup>59</sup>. No se ha observado, sin embargo, que la incidencia de nefropatía por poliomavirus BK esté incrementada en receptores deficientes en MBL<sup>60</sup>.

## CUANTIFICACIÓN DE LAS SUBPOBLACIONES LINFOCITARIAS EN LA SANGRE PERIFÉRICA

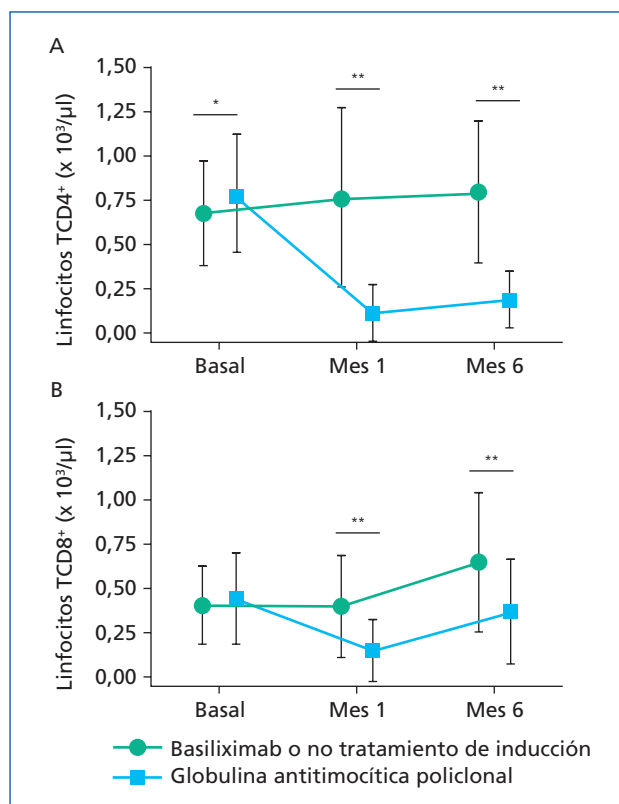
El empleo del recuento en la sangre periférica de determinadas subpoblaciones linfocitarias como marcador subrogado del grado de inmunosupresión postrasplante y, por tanto, del riesgo de infección, supone una extrapolación plausible al contexto del TR de la experiencia adquirida en otros tipos de huéspedes inmunodeprimidos<sup>8</sup>. Por ejemplo, el recuento de linfocitos T CD4<sup>+</sup> se usa desde hace décadas para estratificar el riesgo de infección oportunista en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y para establecer la indicación de profilaxis<sup>61</sup>. Se ha propuesto un abordaje similar para la linfocitopenia T CD4<sup>+</sup> idiopática<sup>62</sup>. Por otra parte, el uso de agentes depletors linfocitarios es frecuente en receptores de TR, ya sea como tratamiento de inducción o tras el desarrollo de un rechazo celular. Tanto los anticuerpos mo-

noclonales anti-CD3 (muromonab-CD3 [OKT-3]) y anti-CD25 (alemtuzumab) como los policlonales (globulina antitimocítica de conejo o de caballo) ejercen un profundo impacto sobre el recuento linfocitario en sangre periférica que puede extenderse hasta más allá del primer año tras su administración<sup>63,64</sup>. El incremento del riesgo de infección postrasplante vinculado a estas terapias está bien contrastado<sup>65,66</sup> y justifica las actuales recomendaciones de estrategias específicas de prevención frente a la infección por CMV<sup>67,68</sup>. De forma análoga y siguiendo la pauta establecida en los pacientes con VIH, las guías de práctica clínica de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) contemplan la monitorización de los linfocitos T CD4<sup>+</sup> con el fin de individualizar la duración de la profilaxis frente a *Pneumocystis jirovecii* en pacientes oncohematológicos previamente tratados con alemtuzumab o análogos de las purinas<sup>69</sup>.

Sobre la base de estas evidencias preliminares, son varios los estudios que han demostrado que los receptores de TR con recuentos disminuidos de linfocitos T CD4<sup>+</sup> afrontan una mayor incidencia de infecciones por patógenos oportunistas (predominantemente intracelulares), con especial relevancia en el caso de *P. jirovecii*<sup>70-72</sup>. En un estudio reciente, el número de linfocitos T CD4<sup>+</sup> fue significativamente menor en pacientes con neumonía por *P. jirovecii* respecto al grupo control, integrado por receptores de TR que también habían sido sometidos a un lavado broncoalveolar, pero en los que no se identificó este microorganismo (242 frente a 412 células/mm<sup>3</sup>). En el análisis multivariante, la presencia de linfocitopenia absoluta (< 750 células/mm<sup>3</sup>) a lo largo de los 50 días previos al diagnóstico actuó como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de esta complicación<sup>73</sup>. Algunos autores han sugerido que la administración generalizada de profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol durante los primeros meses tras el TR está retrasando el período de riesgo clásicamente asumido para la infección por *P. jirovecii*, con un aumento progresivo de casos de aparición muy tardía (a partir del primer año postrasplante)<sup>73-75</sup>. De este modo, la monitorización selectiva del recuento de linfocitos T CD4<sup>+</sup> tras determinados eventos que obliguen a incrementar el tratamiento inmunosupresor (el diagnóstico de un rechazo agudo, por ejemplo) permitiría identificar a aquellos pacientes que podrían beneficiarse de la prolongación o rein-

troducción de la profilaxis frente a *Pneumocystis*, en una estrategia de evaluación individual del riesgo de infección.

En el escenario específico del receptor de TR con infección por el VIH, Carter et al observaron que la presencia de un recuento de linfocitos T CD4<sup>+</sup> < 200 células/mm<sup>3</sup> a lo largo del seguimiento se asoció al desarrollo de infección grave (y no solo oportunista), si bien el tamaño muestral analizado era pequeño (n = 20). Como cabía esperar, los pacientes sometidos a inducción con globulina antitimocítica mantuvieron recuentos linfocitarios más bajos que los que recibieron anticuerpos monoclonales anti-CD25<sup>76</sup>. En una cohorte de 42 receptores de TR, en su mayor parte tratados con basiliximab, Calarota et al comprobaron que el recuento de linfocitos T CD8<sup>+</sup> durante los 8 primeros meses postrasplante fue consistentemente menor entre los pacientes que presentaron alguna infección oportunista<sup>77</sup>. Nuestro grupo también ha explorado esta estrategia de monitorización inmunológica en 304 receptores de TR en los que llevamos a cabo la determinación de linfocitos totales y de diversas subpoblaciones linfocitarias (linfocitos T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup>, linfocitos B y células *natural killer* [NK]) en varios puntos (situación basal y meses primero y sexto)<sup>78</sup>. Como primer hallazgo, comprobamos que la cinética de cada una de estas subpoblaciones difería marcadamente según el tipo de terapia de inducción administrada. Así, el recuento de linfocitos T CD4<sup>+</sup> presentó un acusado nadir al primer mes en los pacientes tratados con globulina antitimocítica policlonal, mientras que aumentaba ligeramente respecto al basal entre los que no recibieron inducción o esta consistió en basiliximab. La cinética de los linfocitos T CD8<sup>+</sup> fue similar, aunque con diferencias menos evidentes (figura 3). Por este motivo, analizamos de forma separada en cada uno de estos dos grupos el papel predictivo de las subpoblaciones linfocitarias mediante curvas características de operación del receptor (ROC por sus siglas en inglés, *receiver operating characteristic*). Entre los pacientes que recibieron globulina antitimocítica, la presencia de linfocitopenia T CD4<sup>+</sup> (definida por un recuento < 50 células/mm<sup>3</sup>) en el primer mes se asoció al desarrollo de infección oportunista y, particularmente, de enfermedad por CMV durante el período posterior (meses 1 a 6). En el grupo sin inducción o tratado con basiliximab, fueron los linfocitos T CD8<sup>+</sup> los que exhibieron mejor capacidad predictiva, de forma que la presencia de linfocitopenia a expensas de esta



**Figura 3.** Cinética postrasplante de diversas subpoblaciones linfocitarias en sangre periférica en función del tipo de tratamiento de inducción administrado: A) linfocitos T CD4<sup>+</sup>. B) linfocitos T CD8<sup>+</sup>. Modificado de Fernández-Ruiz et al<sup>78</sup>.

\*p < 0,05; \*\*p < 0,01.

subpoblación (recuento < 100 células/mm<sup>3</sup>) incrementó de forma significativa el riesgo de infección oportunista global (HR: 3,55) y de enfermedad por CMV (HR: 4,19). Cabe destacar que ambos puntos de corte presentaron excelentes valores predictivos negativos (superiores al 83%) para el posterior desarrollo de infección, lo cual permitiría individualizar un subgrupo de receptores de muy bajo riesgo en los cuales sería factible discontinuar las profilaxis habituales<sup>78</sup>. Recientemente hemos comunicado una asociación similar entre el recuento de células NK y el riesgo de infección fúngica invasora tras el TOS<sup>79</sup>. Por último, la validez de la monitorización de ciertas subpoblaciones en la sangre periférica (linfocitos T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup>) como aproximación al estado neto de inmunosupresión también se ha visto corroborada en una serie de estudios centrados en el desarrollo de la neoplasia *de novo* postrasplante<sup>80-83</sup>.

### CONCENTRACIÓN DE LA FORMA SOLUBLE DE LA CD30

La CD30 es una glicoproteína transmembrana perteneciente a la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral y del factor de crecimiento neural<sup>84</sup>. Clásicamente empleada como marcador de la célula de Reed-Sternberg en el linfoma de Hodgkin<sup>85</sup>, se ha comprobado que la CD30 también se expresa en linfocitos T y B normales, células NK y células dendríticas<sup>86</sup>. Si bien su misión aún no ha sido dilucidada por completo, se cree que participa en la regulación del balance Th1/Th2 de la respuesta celular y en la generación de linfocitos T de memoria<sup>87</sup>. Se ha comprobado que la coestimulación con células que expresan la CD30 induce a los linfocitos T a polarizarse en sentido Th2 y a sintetizar el correspondiente repertorio de citoquinas (como la interleucina 4 [IL-4] o la IL-13)<sup>88,89</sup>. Además de la forma de superficie celular (de 120 kDa), existe una forma soluble de 85 kDa (sCD30) generada tras la separación enzimática de su porción extracelular por parte de la metaloproteasa enzima de conversión del factor de necrosis tumoral alfa (TACE por sus siglas en inglés, *tumor necrosis factor-alpha converting enzyme*)<sup>90</sup> y que es liberada al plasma durante el proceso de activación de los linfocitos T<sup>91</sup>.

La monitorización de la sCD30 ha recibido una creciente atención en los últimos años como estrategia de monitorización inmunológica en el TR<sup>86,92</sup>. Varios estudios han mostrado que los niveles basales de la sCD30 se relacionan de forma inversa con la supervivencia del injerto, a expensas fundamentalmente de una mayor incidencia de rechazo entre los receptores con concentraciones séricas más elevadas<sup>92-96</sup>. Süsal et al comunicaron que este efecto deletéreo sobre el pronóstico del injerto es sinérgico al ejercido por la sensibilización pretrasplante (*panel reactive antibody* [PRA] > 5%) o el número de incompatibilidades de los antígenos leucocitarios humanos (HLA por sus siglas en inglés, *human leukocyte antigen*) entre donante y receptor<sup>97</sup>. Estos hallazgos han llevado a sugerir que los niveles elevados de la sCD30, en su condición de marcador de activación de la subpoblación linfocitaria Th2, son un mejor predictor del riesgo de rechazo humoral que del riesgo de rechazo celular<sup>86,98</sup>.

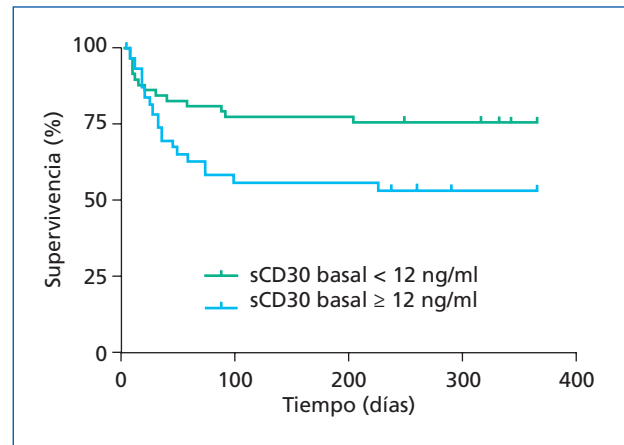
La utilidad de la sCD30 como biomarcador del riesgo de infección postrasplante ha sido explorada en un número



reducido de trabajos que por desgracia han proporcionado resultados discordantes. Un estudio realizado entre receptores de TR demostró que los pacientes que sufrieron algún episodio de neumonía postrasplante partían de niveles basales de sCD30 significativamente menores respecto a los que permanecieron libres de esta complicación (123 frente a 151 UI/ml)<sup>99</sup>. Nikaein et al también observaron que las concentraciones pretrasplante reducidas (< 90 UI/ml) de sCD30 se asociaban a un mayor riesgo de infección tras el trasplante cardíaco<sup>100</sup>. Sin embargo, estos mismos autores comunicaron la asociación inversa (niveles basales más elevados de sCD30 en pacientes con infección posterior) en el contexto del TR<sup>101</sup>. En un intento de aportar luz en esta discordancia, analizamos mediante un kit comercial de ELISA la concentración de sCD30 tanto en situación basal como en varios puntos postrasplante en 101 receptores de TR. En nuestra experiencia, los niveles basales de este biomarcador fueron significativamente mayores en pacientes con infección bacteriana (pero no en infección global o por CMV) a lo largo de los primeros 12 meses postrasplante. La supervivencia libre de infección bacteriana fue significativamente menor entre los receptores con niveles basales de sCD30  $\geq 12$  ng/ml (figura 4), asociación que se mantuvo después de ajustar por otras variables en un modelo multivariante (HR: 4,1). Como explicación proponemos que el nivel de la sCD30 actúa fundamentalmente como un marcador de actividad de los linfocitos Th2, los cuales ofrecen una respuesta protectora frente a patógenos bacterianos menos eficaz que los linfocitos con diferenciación Th1 o Th17. En la misma línea, se ha demostrado que los pacientes sometidos a diálisis crónica con concentraciones elevadas de la sCD30 presentan mayor riesgo de infección o de neoplasia<sup>86</sup>.

## VIREMIA POR VIRUS DE EPSTEIN-BARR Y ANELLOVIRUS

La última estrategia revisada se basa en la determinación periódica, mediante técnicas moleculares (reacción en cadena de la polimerasa [PCR por sus siglas en inglés, *polymerase chain reaction*]), de la carga viral en sangre completa o en muestras acelulares (plasma o suero) de determinados virus que desarrollan una infección latente en el hospedador y cuyo control replicativo depende fun-



**Figura 4.** Supervivencia libre de infección bacteriana a lo largo del primer año postrasplante en una cohorte de 101 receptores de trasplante renal según los niveles séricos de la forma soluble de la CD30 (sCD30) en situación basal. Fernández-Ruiz et al (datos no publicados).

P para la diferencia entre ambos grupos [test de rangos logarítmicos] = 0,012.

damentalmente de la inmunidad celular adaptativa. La reactivación de estos virus latentes (presentes en la mayor parte de la población adulta), aunque asintomática, vendría a constituir un parámetro subrogado del grado de funcionalidad de la respuesta inmune. De confirmarse esta hipótesis podríamos disponer de biomarcadores muy sensibles que actuarían como una suerte de «sumatorio funcional» de la carga global de inmunosupresión. Son fundamentalmente dos los agentes explorados hasta ahora con esta finalidad: el virus de Epstein-Barr (VEB) y los anellovirus.

El VEB es un virus herpes gamma que presenta la capacidad, gracias a un amplio repertorio de mecanismos de evasión inmune, de establecer una infección latente en el compartimento de linfocitos B que dura toda la vida del huésped<sup>102</sup>. Dado que su control depende de la inmunidad celular adaptativa, se ha comprobado que la reactivación del VEB es un fenómeno frecuente en receptores de TOS<sup>103-105</sup>. Si bien este fenómeno replicativo es subclínico en la mayor parte de las ocasiones, puede llegar a producir daño orgánico directo o contribuir indirectamente a la patogénesis del síndrome linfoproliferativo postrasplante<sup>106</sup>. Varios grupos, incluyendo el nuestro, han trabajado con la

viremia del VEB como marcador de competencia funcional de la respuesta inmune celular en receptores de trasplante cardíaco, pulmonar y renal<sup>107-109</sup>. Por ejemplo, hemos observado que la demostración mediante la PCR cuantitativa en sangre completa de viremia persistente (más de 30 días) o elevada (más de 1.500 copias/ml) a lo largo de los 6 primeros meses postrasplante se asocia al desarrollo de complicaciones tardías por exceso de inmunosupresión, como infección oportunista o neoplasia *de novo*<sup>108</sup>.

Los anellovirus son virus de pequeño tamaño carentes de envoltura, dotados de un genoma circular de ADN de cadena simple e integrados en la familia *Anelloviridae*. En 1997 fue identificado el primer anellovirus, denominado «torque teno virus (TTV)»<sup>110</sup>, seguido 3 años después del torque teno minivirus (TTMV)<sup>111</sup>. Los anellovirus exhiben una gran diversidad genética, por lo que la taxonomía de esta familia se ha ido ampliando hasta quedar definida en torno a nueve géneros y decenas de especies diferentes<sup>112</sup>. La primoinfección tiene lugar en edades tempranas a través de diversas vías (perinatal, respiratoria o fecal-oral), tras lo que establecen una infección latente, fundamentalmente en células mononucleares de sangre periférica<sup>113</sup>. De este modo, la prevalencia de infección por TTV y TTMV en población general adulta supera el 90% y su replicación transitoria a bajo nivel es frecuente entre sujetos inmunocompetentes<sup>114</sup>. Hasta el momento, no ha sido demostrado ningún efecto patogénico directamente atribuible en el ser humano (son virus huérfanos). No obstante, varios estudios han demostrado que la reactivación de la infección latente es más frecuente en pacientes con enfermedades crónicas debilitantes o cáncer en comparación con sujetos sanos<sup>115,116</sup>. Este hallazgo podría ser explicado por el papel fundamental que la inmunidad mediada por células desempeña en el control de la replicación viral. Por ejemplo, existe una correlación inversa entre la carga viral de TTV y el recuento de linfocitos T CD4<sup>+</sup> en pacientes con infección por el VIH<sup>117</sup>. Por otra parte, se ha demostrado que los pacientes en hemodiálisis crónica presentan con más frecuencia viremias elevadas (> 5 x 10<sup>3</sup> copias/ml) de TTV respecto a los controles sanos<sup>118</sup>. Basándose en esta evidencia, algunos autores han tratado de evaluar la potencial utilidad que la monitorización de la viremia por anellovirus (fundamentalmente por TTV) podría tener como aproximación a la carga global de inmunosupresión

en diversos tipos de receptores de TOS, incluyendo el renal<sup>119</sup>, el hepático<sup>120,121</sup> y el pulmonar<sup>122</sup>. Si bien adolecen de tamaños muestrales reducidos, escasa frecuencia de monitorización o ausencia de correlato con eventos clínicos bien definidos, estos estudios preliminares representan una «prueba de concepto» prometedora.

## CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

Como se ha tratado de exponer en esta revisión, la aplicación de estrategias de monitorización inmunológica basadas en biomarcadores no patógeno específicos en receptores de TR ofrece la posibilidad de individualizar el riesgo de complicación infecciosa postrasplante y de optimizar así los resultados a largo plazo de este procedimiento. Si bien se han realizado prometedores avances en este sentido a lo largo de los últimos años, la experiencia clínica basada en estudios de intervención es hasta el momento muy limitada. Los mecanismos moleculares y celulares implicados en la respuesta inmune frente a la infección son complejos y con frecuencia redundantes. Por ello, el diseño de cualquier estrategia de monitorización debe ponderar la sensibilidad y especificidad del parámetro empleado, por un lado, y su sencillez técnica y aplicabilidad por otro. La elaboración de un *score* multidimensional que incorpore varios de estos biomarcadores y que permita asignar un riesgo concreto de infección a cada receptor de TR podría facilitar de forma notable el proceso de decisión clínica.

## Financiación

Algunos de los resultados presentados en esta revisión han sido obtenidos en estudios financiados por el Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad (Fondo de Investigaciones Sanitarias [FIS] 11/01538 y Proyecto Integrado de Excelencia [PIE] 13/00045), y por la Fundación Mutua Madrileña de Investigación Médica (FMM 2010/0015). Mario Fernández Ruiz disfruta de un contrato de investigación clínica Juan Rodés (JR 14/00036) del Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*. 1999;341:1725-30.
2. Laupacis A, Keown P, Pus N, Krueger H, Ferguson B, Wong C, et al. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney Int*. 1996;50:235-42.
3. Womer KL, Kaplan B. Recent developments in kidney transplantation: a critical assessment. *Am J Transplant*. 2009;9:1265-71.
4. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gürkan A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2007;357:2562-75.
5. Ojo AO, Morales JM, González-Molina M, Steffick DE, Luan FL, Merion RM, et al. Comparison of the long-term outcomes of kidney transplantation: USA versus Spain. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:213-20.
6. Hernández D, Moreso F. Has patient survival following renal transplantation improved in the era of modern immunosuppression? *Nefrología*. 2013;33:171-80.
7. Ravaoli M, Neri F, Lazzarotto T, Bertuzzo VR, di Gioia P, Stacchini G, et al. Immunosuppression modifications based on an immune response assay: results of a randomized, controlled trial. *Transplantation*. 2015;99:1625-32.
8. Fernández-Ruiz M, Kumar D, Humar A. Clinical immune-monitoring strategies for predicting infection risk in solid organ transplantation. *Clin Transl Immunology*. 2014;3:e12.
9. Fleming JN, Weimert NA. Novel strategies for immune monitoring in kidney transplant recipients. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010;17:e63-77.
10. Kuypers DR, le Meur Y, Cantarovich M, Tredger MJ, Tett SE, Cattaneo D, et al. Consensus report on therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in solid organ transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:341-58.
11. Egli A, Humar A, Kumar D. State-of-the-art monitoring of cytomegalovirus-specific cell-mediated immunity after organ transplant: a primer for the clinician. *Clin Infect Dis*. 2012;55:1678-89.
12. Manuel O. Clinical experience with immune monitoring for cytomegalovirus in solid-organ transplant recipients. *Curr Infect Dis Rep*. 2013;15:491-6.
13. Kaveri S. Advances in the treatment of primary and secondary immune deficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013;13 Suppl 2:S51-2.
14. Mawhorter S, Yamani MH. Hypogammaglobulinemia and infection risk in solid organ transplant recipients. *Curr Opin Organ Transplant*. 2008;13:581-5.
15. Keven K, Sahin M, Kutlay S, Sengul S, Erturk S, Ersoz S, et al. Immunoglobulin deficiency in kidney allograft recipients: comparative effects of mycophenolate mofetil and azathioprine. *Transpl Infect Dis*. 2003;5:181-6.
16. Ganschow R, Lyons M, Kemper MJ, Burdelski M. B-cell dysfunction and depletion using mycophenolate mofetil in a pediatric combined liver and kidney graft recipient. *Pediatr Transplant*. 2001;5:60-3.
17. Yip NH, Lederer DJ, Kawut SM, Wilt JS, d'Ovidio F, Wang Y, et al. Immunoglobulin G levels before and after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:917-21.
18. Corales R, Chua J, Mawhorter S, Young JB, Starling R, Tomford JW, et al. Significant post-transplant hypogammaglobulinemia in six heart transplant recipients: an emerging clinical phenomenon? *Transpl Infect Dis*. 2000;2:133-9.
19. Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Varela-Peña P, Lora-Pablos D, García-Reyne A, González E, et al. Monitoring of immunoglobulin levels identifies kidney transplant recipients at high risk of infection. *Am J Transplant*. 2012;12:2763-73.
20. Florescu DF, Kalil AC, Qiu F, Schmidt CM, Sandkovsky U. What is the impact of hypogammaglobulinemia on the rate of infections and survival in solid organ transplantation? A meta-analysis. *Am J Transplant*. 2013;13:2601-10.
21. Wieneke H, Otte B, Lang D, Heidenreich S. Predictive value of IgG subclass levels for infectious complications in renal transplant recipients. *Clin Nephrol*. 1996;45:22-8.
22. Yamani MH, Avery RK, Mawhorter SD, Young JB, Ratliff NB, Hobbs RE, et al. Hypogammaglobulinemia following cardiac transplantation: a link between rejection and infection. *J Heart Lung Transplant*. 2001;20:425-30.
23. Doron S, Ruthazer R, Werner BG, Rabson A, Snyderman DR. Hypogammaglobulinemia in liver transplant recipients: incidence, timing, risk factors, and outcomes. *Transplantation*. 2006;81:697-703.
24. Broeders EN, Wissing KM, Hazzan M, Ghisdal L, Hoang AD, Noel C, et al. Evolution of immunoglobulin and mannose binding

- protein levels after renal transplantation: association with infectious complications. *Transpl Int*. 2008;21:57-64.
25. Farmer DG, Kattan OM, Wozniak LJ, Marcus E, Ponthieux S, Hwang V, et al. Incidence, timing, and significance of early hypogammaglobulinemia after intestinal transplantation. *Transplantation*. 2013;95:1154-9.
  26. Yoshizumi T, Shirabe K, Ikegami T, Yamashita N, Mano Y, Yoshiya S, et al. Decreased immunoglobulin G levels after living-donor liver transplantation is a risk factor for bacterial infection and sepsis. *Transpl Infect Dis*. 2014;16:225-31.
  27. Wood P. Primary antibody deficiency syndromes. *Ann Clin Biochem*. 2009;46:99-108.
  28. Origüen J, Fernández-Ruiz M, Lumberras C, Orellana MA, López-Medrano F, Ruiz-Merlo T, et al. Potential role of post-transplant hypogammaglobulinemia in the risk of *Clostridium difficile* infection after kidney transplantation: a case-control study. *Infection*. 2015;43:413-22.
  29. Muñoz P, Palomo J, Yáñez J, Bouza E. Clinical microbiological case: a heart transplant recipient with diarrhea and abdominal pain. Recurring *C. difficile* infection. *Clin Microbiol Infect*. 2001;7:451-2, 458-9.
  30. Muñoz P, Giannella M, Alcalá L, Sarmiento E, Fernández-Yáñez J, Palomo J, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in heart transplant recipients: is hypogammaglobulinemia the answer? *J Heart Lung Transplant*. 2007;26:907-14.
  31. Crough T, Khanna R. Immunobiology of human cytomegalovirus: from bench to bedside. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22:76-98, Table of Contents.
  32. Lass-Flörl C, Roilides E, Löffler J, Wilflingseder D, Romani L. Minireview: host defence in invasive aspergillosis. *Mycoses*. 2013;56:403-13.
  33. Avery RK, Blumberg EA. Hypogammaglobulinemia: time to reevaluate? *Am J Transplant*. 2013;13:2517-8.
  34. Aguilar C, Malphettes M, Donadieu J, Chandresis O, Coignard-Biehler H, Catherinot E, et al. Prevention of infections during primary immunodeficiency. *Clin Infect Dis*. 2014;59:1462-70.
  35. Carbone J, Sarmiento E, del Pozo N, Rodríguez-Molina JJ, Navarro J, Fernández-Yáñez J, et al. Restoration of humoral immunity after intravenous immunoglobulin replacement therapy in heart recipients with post-transplant antibody deficiency and severe infections. *Clin Transplant*. 2012;26:E277-83.
  36. Carbone J, Palomo J, Fernández-Yáñez J, Sarmiento E. Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in a heart transplant recipient with severe recurrent infections. *Heart Lung Vessel*. 2015;7:256-9.
  37. Claustre J, Quétant S, Camara B, France M, Schummer G, Be-douch P, et al. Nonspecific immunoglobulin replacement in lung transplantation recipients with hypogammaglobulinemia: a cohort study taking into account propensity score and immortal time bias. *Transplantation*. 2015;99:444-50.
  38. Lederer DJ, Philip N, Rybak D, Arcasoy SM, Kawut SM. Intravenous immunoglobulin for hypogammaglobulinemia after lung transplantation: a randomized crossover trial. *PLoS One*. 2014;9:e103908.
  39. Florescu DF, Kalil AC, Qiu F, Grant W, Morris MC, Schmidt CM, et al. Does increasing immunoglobulin levels impact survival in solid organ transplant recipients with hypogammaglobulinemia? *Clin Transplant*. 2014;28:1249-55.
  40. Bonilla FA. Adverse effects of immunoglobulin G therapy: thromboembolism and haemolysis. *Clin Exp Immunol*. 2014;178 Suppl 1:72-4.
  41. Ramírez E, Romero-Garrido JA, López-Granados E, Borobia AM, Pérez T, Medrano N, et al. Symptomatic thromboembolic events in patients treated with intravenous-immunoglobulins: results from a retrospective cohort study. *Thromb Res*. 2014;133:1045-51.
  42. Ehrnthaller C, Ignatius A, Gebhard F, Huber-Lang M. New insights of an old defense system: structure, function, and clinical relevance of the complement system. *Mol Med*. 2011;17:317-29.
  43. Merle NS, Noe R, Halbwachs-Mecarelli L, Fremeaux-Bacchi V, Roumenina LT. Complement System Part II: Role in Immunity. *Front Immunol*. 2015;6:257.
  44. Takada A, Imamura Y, Takada Y. Relationships between the haemolytic activities of the human complement system and complement components. *Clin Exp Immunol*. 1979;35:324-8.
  45. Minchinton RM, Dean MM, Clark TR, Heatley S, Mullighan CG. Analysis of the relationship between mannose-binding lectin (MBL) genotype, MBL levels and function in an Australian blood donor population. *Scand J Immunol*. 2002;56:630-41.
  46. Ip WK, Takahashi K, Ezekowitz RA, Stuart LM. Mannose-binding lectin and innate immunity. *Immunol Rev*. 2009;230:9-21.
  47. Garred P, Larsen F, Seyfarth J, Fujita R, Madsen HO. Mannose-binding lectin and its genetic variants. *Genes Immun*. 2006;7:85-94.
  48. Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Varela-Peña P, Morales JM, García-Reyne A, San Juan R, et al. Hypocomplementemia in kidney transplant recipients: impact on the risk of infectious complications. *Am J Transplant*. 2013;13:685-94.
  49. Sarmiento E, del Pozo N, Gallego A, Fernández-Yáñez J, Palomo J, Villa A, et al. Decreased levels of serum complement C3 and natural killer cells add to the predictive value of total immuno-

- globulin G for severe infection in heart transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2012;14:526-39.
50. Carbone J, Micheloud D, Salcedo M, Rincón D, Bañares R, Clemente G, et al. Humoral and cellular immune monitoring might be useful to identify liver transplant recipients at risk for development of infection. *Transpl Infect Dis.* 2008;10:396-402.
51. Asgari E, Zhou W, Sacks S. Complement in organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2010;15:486-91.
52. Manuel O, Tarr PE, Venetz JP, Trendelenburg M, Meylan PR, Pascual M. Meningococcal disease in a kidney transplant recipient with mannose-binding lectin deficiency. *Transpl Infect Dis.* 2007;9:214-8.
53. Verschuren JJ, Roos A, Schaapherder AF, Mallat MJ, Daha MR, de Fijter JW, et al. Infectious complications after simultaneous pancreas-kidney transplantation: a role for the lectin pathway of complement activation. *Transplantation.* 2008;85:75-80.
54. Bouwman LH, Roos A, Terpstra OT, de Knijff P, van Hoek B, Verspaget HW, et al. Mannose binding lectin gene polymorphisms confer a major risk for severe infections after liver transplantation. *Gastroenterology.* 2005;129:408-14.
55. Cervera C, Balderramo D, Suárez B, Prieto J, Fuster F, Linares L, et al. Donor mannose-binding lectin gene polymorphisms influence the outcome of liver transplantation. *Liver Transpl.* 2009;15:1217-24.
56. Manuel O, Pascual M, Trendelenburg M, Meylan PR. Association between mannose-binding lectin deficiency and cytomegalovirus infection after kidney transplantation. *Transplantation.* 2007;83:359-62.
57. de Rooij BJ, van der Beek MT, van Hoek B, Vossen AC, Rogier Ten Hove W, Roos A, et al. Mannose-binding lectin and ficolin-2 gene polymorphisms predispose to cytomegalovirus (re)infection after orthotopic liver transplantation. *J Hepatol.* 2011;55:800-7.
58. Kwakkel-van Erp JM, Paantjens AW, van Kessel DA, Grutters JC, van den Bosch JM, van de Graaf EA, et al. Mannose-binding lectin deficiency linked to cytomegalovirus (CMV) reactivation and survival in lung transplantation. *Clin Exp Immunol.* 2011;165:410-6.
59. Sagedal S, Thiel S, Hansen TK, Mollnes TE, Rollag H, Hartmann A. Impact of the complement lectin pathway on cytomegalovirus disease early after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:4054-60.
60. Liman P, Babel N, Schachtner T, Unterwalder N, König J, Hofmann J, et al. Mannose-binding lectin deficiency is not associated with increased risk for polyomavirus nephropathy. *Transpl Immunol.* 2012;26:123-7.
61. Masur H, Brooks JT, Benson CA, Holmes KK, Pau AK, Kaplan JE, et al. Prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: Updated Guidelines from the Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health, and HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2014;58:1308-11.
62. Zonios DI, Falloon J, Bennett JE, Shaw PA, Chaitt D, Baseler MW, et al. Idiopathic CD4<sup>+</sup> lymphocytopenia: natural history and prognostic factors. *Blood.* 2008;112:287-94.
63. Mohty M. Mechanisms of action of antithymocyte globulin: T-cell depletion and beyond. *Leukemia.* 2007;21:1387-94.
64. Morris EC, Rebello P, Thomson KJ, Peggs KS, Kyriakou C, Goldstone AH, et al. Pharmacokinetics of alemtuzumab used for in vivo and in vitro T-cell depletion in allogeneic transplantations: relevance for early adoptive immunotherapy and infectious complications. *Blood.* 2003;102:404-6.
65. Issa NC, Fishman JA. Infectious complications of antilymphocyte therapies in solid organ transplantation. *Clin Infect Dis.* 2009;48:772-86.
66. Kalil AC, Florescu MC, Grant W, Miles C, Morris M, Stevens RB, et al. Risk of serious opportunistic infections after solid organ transplantation: interleukin-2 receptor antagonists versus polyclonal antibodies. A meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2014;12:881-96.
67. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation.* 2013;96:333-60.
68. De la Torre-Cisneros J, Fariñas MC, Castón JJ, Aguado JM, Cantisán S, Carratalá J, et al. GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations for the management of cytomegalovirus infection in solid-organ transplant patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29:735-58.
69. Baden LR, Bensinger W, Angarone M, Casper C, Dubberke ER, Freifeld AG, et al. Prevention and treatment of cancer-related infections. *J Natl Compr Canc Netw.* 2012;10:1412-45.
70. De Castro N, Xu F, Porcher R, Pavie J, Molina JM, Peraldi MN. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in renal transplant recipients occurring after discontinuation of prophylaxis: a case-control study. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16:1375-7.
71. Struijk GH, Gijsen AF, Yong SL, Zwinderman AH, Geerlings SE, Lettinga KD, et al. Risk of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients long after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:3391-8.
72. Brunot V, Pernin V, Chartier C, Garrigue V, Vetromile F, Szwarc I, et al. An epidemic of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in a renal



- transplantation center: role of T-cell lymphopenia. *Transplant Proc.* 2012;44:2818-20.
73. Iriart X, Challan Belval T, Fillaux J, Esposito L, Lavergne RA, Cardeau-Desangles I, et al. Risk factors of *Pneumocystis pneumonia* in solid organ recipients in the era of the common use of posttransplantation prophylaxis. *Am J Transplant.* 2015;15:190-9.
74. Borstnar S, Lindic J, Tomazic J, Kandus A, Pikelj A, Prah J, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in renal transplant recipients: a national center experience. *Transplant Proc.* 2013;45:1614-7.
75. Pérez-Ordoño L, Hoyo I, Sanclemente G, Ricart MJ, Cofan F, Pérez-Villa F, et al. Late-onset *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2014;16:324-8.
76. Carter JT, Melcher ML, Carlson LL, Roland ME, Stock PG. Thymoglobulin-associated CD4<sup>+</sup> T-cell depletion and infection risk in HIV-infected renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2006;6:753-60.
77. Calarota SA, Zelini P, de Silvestri A, Chiesa A, Comolli G, Sarchi E, et al. Kinetics of T-lymphocyte subsets and posttransplant opportunistic infections in heart and kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2012;93:112-9.
78. Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Allende LM, Andrés A, García-Reyne A, Lumbreras C, et al. Kinetics of peripheral blood lymphocyte subpopulations predicts the occurrence of opportunistic infection after kidney transplantation. *Transpl Int.* 2014;27:674-85.
79. Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, San Juan R, Allende LM, Paz-Artal E, Aguado JM. Low Natural Killer cell counts and onset of invasive fungal disease after solid organ transplantation. *J Infect Dis.* 2016;213:873-4.
80. Ducloux D, Carron PL, Rebibou JM, Aubin F, Fournier V, Bresson-Vautrin C, et al. CD4 lymphocytopenia as a risk factor for skin cancers in renal transplant recipients. *Transplantation.* 1998;65:1270-2.
81. Ducloux D, Carron PL, Motte G, Ab A, Rebibou JM, Bresson-Vautrin C, et al. Lymphocyte subsets and assessment of cancer risk in renal transplant recipients. *Transpl Int.* 2002;15:393-6.
82. Thibaudin D, Alamartine E, Mariat C, Absi L, Berthoux F. Long-term kinetic of T-lymphocyte subsets in kidney-transplant recipients: influence of anti-T-cell antibodies and association with posttransplant malignancies. *Transplantation.* 2005;80:1514-7.
83. Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Allende LM, Andrés A, Paz-Artal E, Aguado JM. Assessing the risk of de novo malignancy in kidney transplant recipients: role for monitoring of peripheral blood lymphocyte populations. *Transplantation.* 2014;98:e36-7.
84. Smith CA, Gruss HJ, Davis T, Anderson D, Farrah T, Baker E, et al. CD30 antigen, a marker for Hodgkin's lymphoma, is a receptor whose ligand defines an emerging family of cytokines with homology to TNF. *Cell.* 1993;73:1349-60.
85. Falini B, Stein H, Pileri S, Canino S, Farabbi R, Martelli MF, et al. Expression of lymphoid-associated antigens on Hodgkin's and Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease. An immunocytochemical study on lymph node cytopins using monoclonal antibodies. *Histopathology.* 1987;11:1229-42.
86. Schlaf G, Altermann WW, Rothhoff A, Seliger B. Soluble CD30 serum level: an adequate marker for allograft rejection of solid organs? *Histol Histopathol.* 2007;22:1269-79.
87. Pellegrini P, Totaro R, Contasta I, Berghella AM, Carolei A, Adorno D. CD30 antigen and multiple sclerosis: CD30, an important costimulatory molecule and marker of a regulatory subpopulation of dendritic cells, is involved in the maintenance of the physiological balance between TH1/TH2 immune responses and tolerance. The role of IFN  $\beta$ -1a in the treatment of multiple sclerosis. *Neuroimmunomodulation.* 2005;12:220-34.
88. Rossi FM, Degan M, Mazzocut-Zecchin L, di Francia R, Aldinucci D, Pinto A, et al. CD30L up-regulates CD30 and IL-4 expression by T cells. *FEBS Lett.* 2001;508:418-22.
89. Harlin H, Podack E, Boothby M, Alegre ML. TCR-independent CD30 signaling selectively induces IL-13 production via a TNF receptor-associated factor/p38 mitogen-activated protein kinase-dependent mechanism. *J Immunol.* 2002;169:2451-9.
90. Hansen HP, Dietrich S, Kisseleva T, Mokros T, Mentlein R, Lange HH, et al. CD30 shedding from Karpas 299 lymphoma cells is mediated by TNF-alpha-converting enzyme. *J Immunol.* 2000;165:6703-9.
91. Saini D, Ramachandran S, Nataraju A, Benschoff N, Liu W, Desai N, et al. Activated effector and memory T cells contribute to circulating sCD30: potential marker for islet allograft rejection. *Am J Transplant.* 2008;8:1798-808.
92. Chen Y, Tai Q, Hong S, Kong Y, Shang Y, Liang W, et al. Pretransplantation soluble CD30 level as a predictor of acute rejection in kidney transplantation: a meta-analysis. *Transplantation.* 2012;94:911-8.
93. Pelzl S, Opelz G, Daniel V, Wiesel M, Süsal C. Evaluation of posttransplantation soluble CD30 for diagnosis of acute renal allograft rejection. *Transplantation.* 2003;75:421-3.

94. Süsal C, Pelzl S, Dohler B, Opelz G. Identification of highly responsive kidney transplant recipients using pretransplant soluble CD30. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:1650-6.
95. Grenzi PC, Campos EF, Silva HT, Jr., Felipe CR, Franco MF, Soares MF, et al. Post-transplant soluble CD30 levels are associated with early subclinical rejection in kidney transplantation. *Transpl Immunol*. 2015;32:61-5.
96. Wang D, Wu W, Yang S, Wang Q, Tan J. Post-transplant monitoring of soluble CD30 level as predictor of graft outcome: a single center experience from China. *Transpl Immunol*. 2012;27:146-50.
97. Süsal C, Pelzl S, Opelz G. Strong human leukocyte antigen matching effect in nonsensitized kidney recipients with high pretransplant soluble CD30. *Transplantation*. 2003;76:1231-2.
98. Rajakariar R, Jivanji N, Varagunam M, Rafiq M, Gupta A, Sheaff M, et al. High pre-transplant soluble CD30 levels are predictive of the grade of rejection. *Am J Transplant*. 2005;5:1922-5.
99. Wang D, Wu WZ, Chen JH, Yang SL, Wang QH, Zeng ZX, et al. Pre-transplant soluble CD30 level as a predictor of not only acute rejection and graft loss but pneumonia in renal transplant recipients. *Transpl Immunol*. 2010;22:115-20.
100. Nikaein A, Spiridon C, Hunt J, Rosenthal J, Anderson A, Eichhorn E, et al. Pre-transplant level of soluble CD30 is associated with infection after heart transplantation. *Clin Transplant*. 2007;21:744-7.
101. Spiridon C, Nikaein A, Lerman M, Hunt J, Dickerman R, Mack M. CD30, a marker to detect the high-risk kidney transplant recipients. *Clin Transplant*. 2008;22:765-9.
102. Cohen JI. Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med*. 2000;343:481-92.
103. Baldanti F, Grossi P, Furione M, Simoncini L, Sarasini A, Comoli P, et al. High levels of Epstein-Barr virus DNA in blood of solid-organ transplant recipients and their value in predicting post-transplant lymphoproliferative disorders. *J Clin Microbiol*. 2000;38:613-9.
104. Doesch AO, Konstandin M, Celik S, Kristen A, Frankenstein L, Sack FU, et al. Epstein-Barr virus load in whole blood is associated with immunosuppression, but not with post-transplant lymphoproliferative disease in stable adult heart transplant patients. *Transpl Int*. 2008;21:963-71.
105. Bakker NA, Verschuuren EA, Erasmus ME, Hepkema BG, Veeger NJ, Kallenberg CG, et al. Epstein-Barr virus-DNA load monitoring late after lung transplantation: a surrogate marker of the degree of immunosuppression and a safe guide to reduce immunosuppression. *Transplantation*. 2007;83:433-8.
106. Snow AL, Martínez OM. Epstein-Barr virus: evasive maneuvers in the development of PTL. *Am J Transplant*. 2007;7:271-7.
107. Ahya VN, Douglas LP, Andreadis C, Arnoldi S, Svoboda J, Kotloff RM, et al. Association between elevated whole blood Epstein-Barr virus (EBV)-encoded RNA EBV polymerase chain reaction and reduced incidence of acute lung allograft rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26:839-44.
108. San-Juan R, de Dios B, Navarro D, García-Reyne A, Lumbreras C, Bravo D, et al. Epstein-Barr virus DNAemia is an early surrogate marker of the net state of immunosuppression in solid organ transplant recipients. *Transplantation*. 2013;95:688-93.
109. Bamoulid J, Courivaud C, Coaquette A, Chalopin JM, Gaiffe E, Saas P, et al. Subclinical Epstein-Barr virus viremia among adult renal transplant recipients: incidence and consequences. *Am J Transplant*. 2013;13:656-62.
110. Nishizawa T, Okamoto H, Konishi K, Yoshizawa H, Miyakawa Y, Mayumi M. A novel DNA virus (TTV) associated with elevated transaminase levels in posttransfusion hepatitis of unknown etiology. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997;241:92-7.
111. Takahashi K, Iwasa Y, Hijikata M, Mishiro S. Identification of a new human DNA virus (TTV-like mini virus, TLMV) intermediately related to TT virus and chicken anemia virus. *Arch Virol*. 2000;145:979-93.
112. Okamoto H. History of discoveries and pathogenicity of TT viruses. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2009;331:1-20.
113. Maggi F, Fornai C, Zaccaro L, Morrìca A, Vatteroni ML, Isola P, et al. TT virus (TTV) loads associated with different peripheral blood cell types and evidence for TTV replication in activated mononuclear cells. *J Med Virol*. 2001;64:190-4.
114. Simmonds P, Davidson F, Lycett C, Prescott LE, MacDonald DM, Ellender J, et al. Detection of a novel DNA virus (TTV) in blood donors and blood products. *Lancet*. 1998;352:191-5.
115. Feyzioglu B, Teke T, Ozdemir M, Karabrahimoglu A, Dogan M, Yavsan M. The presence of Torque teno virus in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7:3461-6.
116. Zhong S, Yeo W, Tang MW, Lin XR, Mo F, Ho WM, et al. Gross elevation of TT virus genome load in the peripheral blood mononuclear cells of cancer patients. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;945:84-92.
117. Shibayama T, Masuda G, Ajisawa A, Takahashi M, Nishizawa T, Tsuda F, et al. Inverse relationship between the titre of TT virus DNA and the CD4 cell count in patients infected with HIV. *AIDS*. 2001;15:563-70.

118. Gallian P, Berland Y, Olmer M, Raccach D, de Micco P, Biagini P, et al. TT virus infection in French hemodialysis patients: study of prevalence and risk factors. *J Clin Microbiol.* 1999;37:2538-42.
119. Focosi D, Macera L, Boggi U, Nelli LC, Maggi F. Short-term kinetics of torque teno virus viraemia after induction immunosuppression confirm T lymphocytes as the main replication-competent cells. *J Gen Virol.* 2015;96:115-7.
120. Béland K, Dore-Nguyen M, Gagné MJ, Patey N, Brassard J, Álvarez F, et al. Torque Teno virus in children who underwent orthotopic liver transplantation: new insights about a common pathogen. *J Infect Dis.* 2014;209:247-54.
121. Focosi D, Macera L, Pistello M, Maggi F. Torque Teno virus viremia correlates with intensity of maintenance immunosuppression in adult orthotopic liver transplant. *J Infect Dis.* 2014;210:667-8.
122. Gorzer I, Haloschan M, Jaksch P, Klepetko W, Puchhammer-Stockl E. Plasma DNA levels of Torque teno virus and immunosuppression after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2014;33:320-3.