



## Artículo de revisión

# Prevención de las infecciones en el receptor de trasplante renal: recomendaciones de un grupo de expertos

Josefina Alberú,\* Benjamín Gómez-Navarro,† Mara Medeiros,§ Francisco Monteón,||  
Alfredo Ponce-de-León,¶ Rafael Reyes-Acevedo,\*\* José Sifuentes-Osornio,¶,‡‡  
Juan Sierra-Madero,¶ Angelina Villasís-Keever,§§ Luis E Morales-Buenrostro\*,|| ||

\* Departamento de Trasplantes. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán». México, D.F.

† Departamento de Nefrología. Centro Médico Nacional de Occidente. Instituto Mexicano del Seguro Social. Guadalajara, Jalisco.

§ Departamento de Nefrología. Hospital Infantil de México «Federico Gómez». México, D.F.

|| Unidad de Nefrología y Trasplante. Hospital México-Americano. Guadalajara, Jalisco.

¶ Departamento de Infectología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán». México, D.F.

\*\* Servicio de Trasplantes del Departamento de Cirugía. Centenario Hospital «Miguel Hidalgo». Aguascalientes, Aguascalientes.

‡‡ Dirección de Medicina. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán». México, D.F.

§§ Bristol-Myers Squibb México. México, D.F.

||| Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán». México, D.F.

## RESUMEN

Las infecciones en receptores de trasplante renal constituyen una de las tres primeras causas de muerte. Su diagnóstico y su tratamiento pueden ser muy complejos debido a la inmunosupresión a la que están sometidos. Las acciones encaminadas a su prevención son muy relevantes y pretenden reducir el impacto clínico, económico y social de las infecciones en esta población de pacientes. Especialistas en Trasplante, Infectología y Nefrología se reunieron en el mes de febrero de 2013 con el propósito de discutir y generar un documento con las recomendaciones a seguir para prevenir las infecciones, que a criterio de este grupo constituyen las de mayor importancia para pacientes receptores de un trasplante renal en México, donde se incluyeron: infección por citomegalovirus, infección por virus BK, infección por Epstein Barr y tuberculosis. Adicionalmente, se incluyó un apartado de vacunas, en forma de tabla, con las recomendaciones para receptores de trasplante renal, dado que es una de las maniobras más sencillas y con mejor relación costo-beneficio. Las recomendaciones aportadas para cada una de estas infecciones, donde se han incluido rutas diagnósticas, algoritmos de manejo y alternativas de prevención, podrían facilitar su incorporación a los protocolos de estudio y tratamiento de cada centro hospitalario donde se

## ABSTRACT

*Infection in kidney transplant recipients is one of the three leading causes of death. Diagnosis and treatment can be very complex due to the immune suppression to which they are subjected. Measures aimed at prevention are pivotal and are designed to decrease the clinical, economic, and social burden of infections in this patient population. Specialists in kidney transplantation, infectious disease and nephrology, met in February 2013 to discuss and create a document with guidelines aimed to prevent those infections that in the group's opinion were the most relevant in kidney transplant recipients; these specifically focused on cytomegalovirus, BK virus, Epstein-Barr virus and tuberculosis infections. Additionally, a section on vaccines was included as a table, with specific recommendations for kidney transplant recipients, since this is one of the simplest and most cost-effective interventions. The recommendations provided for each of these infections include diagnostic and management algorithms as well as prevention alternatives that can easily be incorporated into studies and treatment protocols at every hospital with a kidney transplant program. We expect these recommendations will positively impact the care of kidney transplant recipients.*

realizan trasplantes renales. Se espera que estas recomendaciones tengan un impacto positivo en la atención del receptor de trasplante renal.

**Palabras clave:** Prevención, consenso, trasplante renal, citomegalovirus, tuberculosis, poliomavirus.

## INTRODUCCIÓN

Las infecciones en receptores de trasplante renal constituyen una de las tres primeras causas de muerte, además de ser una causa importante de morbilidad en este grupo de pacientes. Su diagnóstico, y por ende su tratamiento, se pueden volver muy complejos debido a la inmunosupresión a la que están sometidos. Por ello, las acciones encaminadas a su prevención son muy relevantes y pretenden reducir el impacto clínico, económico y social de las infecciones en esta población de pacientes.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Especialistas en trasplante, infectología y nefrología se reunieron en el mes de febrero de 2013 con el propósito de discutir y generar un documento con las recomendaciones a seguir para prevenir las infecciones, que a criterio de este grupo constituyen las de mayor importancia para pacientes receptores de un trasplante renal en México.

Todos los participantes tuvimos la lista de temas con anterioridad con el fin de hacer la revisión correspondiente de todos los temas y enriquecer la discusión el día de trabajo conjunto. Con base en la experiencia de los participantes, se asignó un tema (una infección o el esquema de vacunación según aplicó) a una persona con la consigna de revisar la literatura a fondo, y llevar una presentación donde se resumió lo más importante, seguido por la propuesta de lo que deberían constituir las sugerencias.

El día de trabajo conjunto, se analizaron las infecciones seleccionadas, tal como se presentan en este documento y finalmente se discutió el apartado de vacunas. Toda la sesión fue grabada y posteriormente, los acuerdos se plasmaron en un documento que fue distribuido a cada uno de los participantes para su revisión y modificaciones hasta lograr la versión final que aquí se presenta. Se optó por colocar sólo algunas referencias importantes para cada segmento, dado que no pretende ser un artículo de revisión.

## RESULTADOS

Se presentan una por una las recomendaciones para las infecciones seleccionadas y finalmente se muestra

**Key words:** Prevention, consensus, kidney transplantation, cytomegalovirus, tuberculosis, polyomavirus.

el apartado de vacunas, donde se acordó incluir una tabla con las vacunas más comunes y las recomendaciones para receptores de trasplante renal, dado que es una de las maniobras más sencillas y con mejor relación costo-beneficio.

## Citomegalovirus

El citomegalovirus (CMV) persiste como el patógeno viral oportunista más frecuente en receptores de trasplante de órganos sólidos; es causa de elevada morbilidad, ocasionalmente también de mortalidad, aun en la época actual.<sup>1</sup> La seroprevalencia informada es de aproximadamente 60% en mayores de 20 años e incrementa con la edad. En ausencia de profilaxis, puede haber evidencia de infección activa por CMV postrasplante en más del 50% de receptores de trasplantes de órganos sólidos, durante el primer trimestre.<sup>2</sup>

Para la correcta predicción de riesgo de infección y manejo postrasplante es necesario realizar un estudio serológico pretrasplante que permita detectar la presencia de anticuerpos IgG frente a CMV tanto en el donante como en el receptor. Los pacientes con mayor riesgo para desarrollar enfermedad postrasplante por CMV corresponden a los receptores seronegativos (R-) que reciben un órgano proveniente de donante seropositivo (D+) para el virus y los receptores que reciben terapia de depleción linfocitaria, independientemente del estado serológico.<sup>1-3</sup>

En pacientes receptores de trasplante renal de alto riesgo se debe utilizar una de las dos estrategias actuales para prevenir la enfermedad viral por CMV: profilaxis o terapia anticipada. La profilaxis universal consiste en la administración sistemática de terapia antiviral a todos los pacientes considerados de alto riesgo, entre 3 y 6 meses después del trasplante.<sup>4,5</sup> Por su parte, la terapia anticipada consiste en la administración de terapia antiviral cuando se detecta positividad del ensayo viral utilizado para seguimiento, lo que permite prevenir la progresión a enfermedad clínica. La terapia anticipada implica la monitorización regular de los pacientes mediante la determinación de marcados virales estandarizados (PCR o antigenemia pp65). Cabe destacar que la serología no tiene papel

alguno en el diagnóstico de la enfermedad activa por CMV en la etapa postrasplante.

La introducción de estas estrategias profilácticas ha permitido disminuir la incidencia de esta infección, observándose un menor número de pérdidas de injerto y muertes asociadas al CMV. Sin embargo, la enfermedad tardía por CMV tras la interrupción del tratamiento profiláctico persiste como un problema clínico importante que requiere de la introducción de estrategias adicionales.<sup>3,6,7</sup>

Una de las estrategias posibles para prevenir la enfermedad por CMV de inicio tardío es la monitorización regular de la función del injerto y la presencia de marcadores de replicación de CMV como ácidos nucleicos (PCR) o antígeno pp65 en sangre. Esta estrategia es posible dentro de los ensayos clínicos pero tiene limitaciones importantes para llevarse a cabo en la práctica clínica cotidiana. Por ello, una alternativa consiste en la implantación de estrategias híbridas que se basan en realizar una profilaxis universal durante unos meses, y posteriormente, efectuar un tratamiento anticipado.

## Recomendaciones:

### *Estudio CMV pretrasplante*

- Debe realizarse un estudio serológico para determinar la presencia de IgG frente a citomegalovirus en todos los receptores y donantes antes del trasplante mediante ensayos de probada sensibilidad y especificidad.
- Los receptores seronegativos deberán reevaluarse en la etapa previa inmediata al trasplante.
- Los resultados dudosos en el donante se considerarán como positivos.
- Los resultados dudosos en el receptor se considerarán como negativos.

### *Profilaxis durante seis meses postrasplante*

- Subgrupo de receptores renales de alto riesgo: donante seropositivo (D+)/receptor seronegativo (R-).
- Pacientes receptores de terapia de inducción antilinfocítica, independientemente del grupo de riesgo.
- Nota: Los pacientes de alto riesgo (R-/D+) que recibieron profilaxis por seis meses deberán reevaluarse al término de la profilaxis y después a criterio del médico. Mientras un paciente continúe siendo seronegativo, persistirá como de alto riesgo para infección por citomegalovirus.

### *Profilaxis durante uno a tres meses postrasplante*

- Receptores que reciben tratamiento antirrechazo con metilprednisolona o terapia de depleción linfocitaria independientemente del grupo de riesgo.

La profilaxis se recomienda con valganciclovir 900 mg/día en una sola toma, por 1 a 6 meses, según aplique. Otras alternativas de profilaxis incluyen: ganciclovir oral 1 gramo tres veces al día o ganciclovir IV 5 mg/kg cada 12 horas.<sup>8</sup>

- La terapia anticipada es una alternativa para la prevención de CMV en pacientes que reciben tratamiento para rechazo agudo con terapia de depleción linfocitaria o dosis altas de esteroides.
- Cada centro que realiza trasplante debe estar sensibilizado con el problema que representa la infección y la enfermedad por CMV. De igual forma, cada centro de trasplantes debe tener asegurada la posibilidad de diagnosticar de manera oportuna y expedita la presencia de replicación viral, ya sea mediante determinación cuantitativa de ácidos nucleicos o antigenemia pp65.
- Dado que tanto la profilaxis universal como la terapia anticipada son estrategias aceptadas para la prevención de enfermedad por CMV, la decisión de cuál alternativa utilizar deberá basarse en los recursos diagnósticos y asistenciales que tiene cada centro, el perfil de su propia población de pacientes, así como la capacidad de cada centro de trasplante para vigilarlos y, en su caso, para diagnosticarlos y tratarlos oportunamente.

### **Virus BK (Poliomavirus)**

La infección por el virus BK en pacientes receptores de un trasplante renal que reciben tratamiento inmunosupresor se caracteriza por la aparición de hematuria, estenosis ureteral y/o nefritis túbulo intersticial con riesgo de evolucionar a pérdida de injerto.<sup>9</sup> A pesar de que el 80% de la población adulta es seropositiva para el virus BK, la nefropatía por este virus ocurre principalmente en pacientes receptores de un trasplante renal. La inflamación del injerto y la presencia de una respuesta inmune antiviral insuficiente en los pacientes inmunosuprimidos parece explicar la patogenia de esta infección en los pacientes receptores de un trasplante renal (*Cuadro 2*).<sup>9,10</sup>

Entre los factores de riesgo para el desarrollo de nefritis por el virus BK se encuentra la presencia de niveles bajos o negativos de anticuerpos pretrasplante y

Cuadro 1. Valoración semicuantitativa de la biopsia renal para daño inducido por virus BK.

Cambios por poliomavirus	Calificación de acuerdo a Banff			
	Cambios citopáticos virales (C) <sup>a</sup>	Infiltrado inflamatorio (i) <sup>b</sup>	Atrofia (at)	Fibrosis (f)
Ninguno	C0	–	–	–
Mínimo	C1: afección tubular ≤ 10%	i0: ≤ 10%	at0: ≤ 10%	f0: ≤ 5%
Leve	C2: afección tubular 11-25%	i1: 11-25%	at1: 11-25%	f1: 11-25%
Moderado	C3: afección tubular 26-50%	i2: 26-50%	at2: 26-50%	f2: 26-50%
Severo	C4: afección tubular ≥ 50%	i3: ≥ 50%	at3: ≥ 50%	f3: ≥ 50%

Modificada de: Medeiros y cols.<sup>14</sup> <sup>a</sup>Indicar la localización: corteza o médula; <sup>b</sup>Especificar el tipo celular: polimorfonucleares, linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos.

Cuadro 2. Patrones histológicos y estadios clínicos de la nefropatía asociada al virus BK.

Hallazgo histológico	Correlación clínica
<p><b>Patrón A:</b> Cambios citopáticos mínimos a leves (C1-2) en médula. Evidencia mínima de necrosis tubular y denudación de la membrana basal. Mínima infiltración intersticial inflamatoria, atrofia tubular y fibrosis (i, at, f ≤ 1)</p> <p><b>Patrón B:</b> Cuerpos de inclusión virales en &gt; 25% de los túbulos en corteza y médula. Necrosis tubular y denudación de la membrana basal conspicua (C3-4). Infiltración intersticial significativa (i1-3). Atrofia tubular y fibrosis leve (at, f ≤ 2)</p> <p><b>Patrón C:</b> Cambios citopáticos y daño tubular extenso en corteza renal (C4). Inflamación intersticial (i1-3). Atrofia tubular y fibrosis moderada a grave (at3, f 2-3)</p>	<p>Estadio temprano o limitado: Sin disfunción del injerto. La detección de células de señuelo en examen de rutina debe llevar a la pronta cuantificación de viremia o viruria; el diagnóstico de nefritis debe confirmarse por biopsia. Pronóstico favorable</p> <p>Estadio florido o desarrollado: Disminución gradual de la función renal. La biopsia renal debe practicarse de inmediato. Debe hacerse diagnóstico diferencial con rechazo agudo y toxicidad por inhibidores de calcineurina. La tasa de pérdida de injerto puede exceder el 50%</p> <p>Estadio tardío: Disfunción grave del injerto Probable pérdida del injerto</p>

Modificado de: Medeiros M y cols.<sup>14</sup> apoyarse en el cuadro 1.

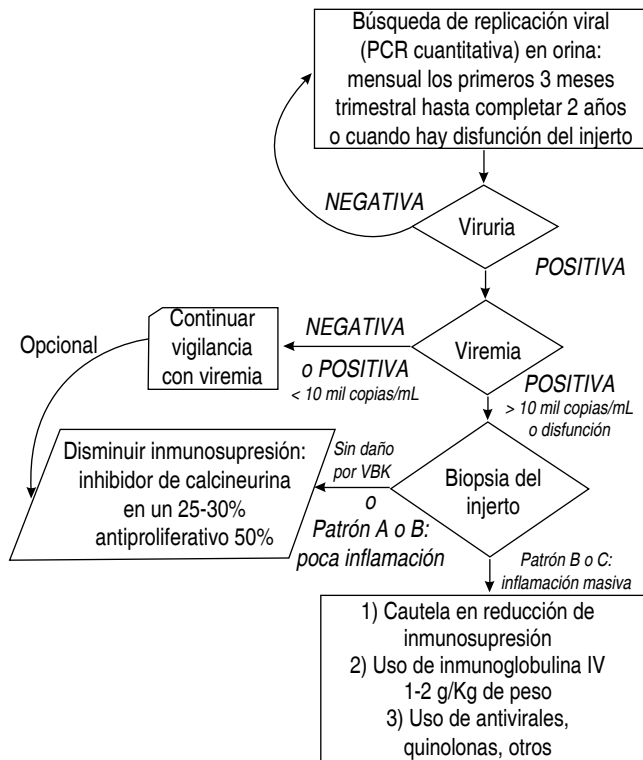
la intensidad de la inmunosupresión.<sup>10</sup> Un estudio multicéntrico, prospectivo realizado en nuestro país (aún no publicado) evidenció que pacientes pediátricos con trasplante renal tienen mayor replicación de virus en orina y una mayor prevalencia de nefritis en los dos primeros años postrasplante que los pacientes adultos (10.1% en niños *versus* 1.4% en adultos).

La vigilancia periódica de la replicación viral en orina permite identificar a los pacientes con riesgo de desarrollar nefritis. La viruria puede detectarse por la presencia de células señuelo en orina. La cuantificación de la carga viral en orina o en plasma mediante PCR (DNA o RNA) en tiempo real constituye el método de monitorización de elección.<sup>9-12</sup> La detección de replicación en sangre sugiere la presencia de nefritis mientras que la detección en orina puede ser sólo un indicativo de un estado de inmunosupresión excesiva. Debemos tener en cuenta la posible presencia de nefritis a pesar de no detectarse viremia, tal y como se describe en un caso clínico recientemente reportado.<sup>12,13</sup>

Entre las opciones de tratamiento se encuentran: a) cidofovir (dosis de 0.25 a 1 mg/kg cada una a tres semanas previa hidratación por cinco a ocho dosis); b) leflunomida (100 mg/kg/día por cinco días y reducir a 20-60 mg/kg/día para mantener niveles entre 50 y 100 µg/mL durante seis meses); c) inmunoglobulina intravenosa (2 g/kg dividido en dos a cinco días); d) quinolonas (gatifloxacina 400 mg/día vía oral por 10 días).<sup>14</sup>

## Recomendaciones

En un paciente sin disfunción de injerto, si la viremia es positiva < 10<sup>4</sup> copias/mL, por el método de PCR con RNA que detecta replicación viral, se debe disminuir la inmunosupresión; si el método empleado es DNA puede deberse a infección latente y no es necesario reducir el tratamiento inmunosupresor. Puede también cambiarse de tacrolimus a dosis bajas de ciclosporina o bien suspender completamente el anti-proliferativo<sup>11,13,15</sup> (Figura 1).



**Figura 1.** Recomendación de detección y manejo oportuno de virus BK en pacientes receptores de un trasplante renal. \*Según el método empleado (DNA o RNA), algunos autores recomiendan biopsia renal con viruria por arriba del valor de corte sin necesidad de medir viremia.<sup>9,11,12</sup>

## Epstein-Barr

El virus de Epstein-Barr pertenece a la familia gamma de los herpesvirus. Se estima que está presente en el 90% de la población adulta mundial.<sup>16,17</sup> En los pacientes que reciben tratamiento, como es el caso de los receptores de un trasplante renal, los linfocitos T citotóxicos no son capaces de controlar la proliferación de linfocitos B infectados por el virus Epstein-Barr, lo que aumenta el riesgo de padecer una enfermedad linfoproliferativa.

La enfermedad linfoproliferativa postrasplante (ELPT) puede caracterizarse por una aparición temprana en los primeros dos años después del trasplante, o por una aparición tardía, después de dos años del trasplante.<sup>16,17</sup> Entre los factores de riesgo de ELPT temprana se encuentran: 1) la presencia de infección primaria por virus de Epstein-Barr, 2) receptor joven, 3) el tipo de órgano trasplantado, siendo mayor la incidencia en trasplante de intestino y menor en trasplante renal; sin embar-

go, el número de trasplantes renales supera a los intestinales; 4) enfermedad por CMV y 5) el uso de anticuerpos de depleción linfocitaria policlonales y OKT3. Por su lado, se consideran como factores de riesgo de ELPT tardía la duración de la inmunosupresión, el tipo de órgano trasplantado y la mayor edad del receptor.<sup>16-18</sup>

## Recomendaciones

En pacientes seronegativos para Epstein-Barr se recomienda la aplicación de una vigilancia mediante la determinación de ácidos nucleicos del virus durante el periodo postrasplante:

- Semanal al primer mes.
- Mensual entre el primer mes y el sexto mes.
- Continuar con vigilancia trimestral.

## Vacunas

Los principios generales de utilización de vacunas en pacientes receptores de un trasplante se basan en la información obtenida mediante estudios observacionales. En general no se utilizan virus vivos atenuados durante el postrasplante (un punto especialmente relevante en niños). En general se recomienda la aplicación de las vacunas antes del trasplante, ya que la respuesta inmunogénica es mayor que tras el trasplante. Antes de realizar el trasplante, deberá evaluarse la inmunidad frente a la hepatitis B, la hepatitis A y la varicela.

## Influenza

El virus de la influenza constituye una causa importante de neumonía en pacientes trasplantados. En un elevado porcentaje de casos los pacientes requerirán de apoyo ventilatorio. Los pacientes trasplantados presentan una mayor carga viral; la excreción viral se realiza en un tiempo más prolongado y presentan mayor probabilidad de enfermedad grave. La vacunación de la influenza estacional está recomendada en todos los pacientes trasplantados y sus contactos cercanos.<sup>19-21</sup> Algunos reportes han sugerido que la vacunación para la influenza puede asociarse a un mayor riesgo de rechazo renal, lo cual no ha sido comprobado en estudios más amplios. La asociación entre rechazo y vacunación de influenza se basa más bien en consideraciones teóricas, ya que estudios epidemiológicos no lo han confirmado.



## Recomendación para la influenza

- Se recomienda la vacunación trivalente con virus inactivado anual a todos los pacientes candidatos a trasplantes o trasplantados. También se recomienda la vacunación a los contactos cercanos y a los trabajadores de la salud.
- La vacuna no debe administrarse durante los tres meses posteriores al trasplante (excepto en épocas de alta actividad de la influenza).
- La vacuna con virus vivo atenuado por vía intranasal no se recomienda en pacientes inmunosuprimidos.
- No hay suficiente evidencia que apoye la administración de dosis altas de la vacuna, la administración intradérmica de la vacuna o con adyuvante, ni la administración de dosis de refuerzo en la misma temporada.
- Los órganos de donantes recientemente vacunados con virus vivo pueden trasplantarse.
- Las personas con alergias conocidas al huevo no deben recibir la vacuna de la influenza.

## Hepatitis B

La infección por el virus de la hepatitis B presenta una elevada prevalencia a nivel mundial. Los receptores de un trasplante de órgano sólido pueden presentar una infección por el virus de la hepatitis B más severa y con una progresión más rápida. Como consecuencia de la inmunosupresión puede producirse una reactivación de la infección latente del virus. Se estima que el 85% de los pacientes portadores del virus de la hepatitis B en el momento del trasplante desarrollarán carcinoma hepatocelular y presentarán un riesgo 40% superior de mortalidad a 10 años.<sup>21</sup> La respuesta a la vacunación contra la hepatitis B en pacientes receptores de un trasplante renal depende de la gravedad de la enfermedad renal.

## Recomendación hepatitis B

- Se recomienda vacunar antes del trasplante.
- En insuficiencia renal crónica debido a la respuesta inferior de la vacuna se recomienda la administración de dosis elevadas: 40 µg los meses 0, 1 y 6.
- Se recomienda la monitorización de los niveles de anticuerpos contra el antígeno de superficie a los tres meses de completar el esquema y después del trasplante para aplicar refuerzo. Se administrará una dosis de refuerzo (o incluso pudiera repetirse

el esquema de vacunación) si los niveles son inferiores a 10 mU/mL.

## Neumococo

Los pacientes receptores de trasplante presentan un mayor riesgo de enfermedad invasiva por neumococo.<sup>22</sup> Antes del trasplante se recomienda la vacunación con vacuna antineumocócica de polisacáridos 23-valente. Otras opciones son la vacuna 7-valente y 13-valente (conjugada). La vacuna antineumocócica presenta un perfil de seguridad aceptable. La eficacia de la vacuna es superior, obteniéndose niveles superiores de anticuerpos antes de que el paciente llegue a insuficiencia renal terminal. Los niveles de anticuerpos disminuyen de forma significativa a los tres años postrasplante, observándose una disminución más rápida en los individuos con respuestas débiles. Se ha observado cómo la respuesta a la administración de refuerzos es mejor en los pacientes que se vacunan antes del trasplante.<sup>21</sup>

## Recomendación para el neumococo

- Todos los candidatos a trasplante deben vacunarse. En caso de tener acceso a la vacuna 13 valente conjugada, la primera dosis administrada debe ser con esta formulación y posteriormente con la de 23 polisacárido.
- Posteriormente deben someterse a una vacunación rutinaria cada 3-5 años.

## Varicela

La varicela es una enfermedad poco común. La vacuna contra este virus es una vacuna viva atenuada, por lo que está contraindicada su administración postrasplante. Alrededor de un 2-3% de los candidatos a trasplante son seronegativos; en estos pacientes se recomienda la vacunación contra la varicela al menos cuatro meses antes del trasplante.<sup>21</sup>

## Papilomavirus

Los pacientes receptores de órganos sólidos presentan un mayor riesgo de desarrollar neoplasias malignas asociadas a virus de papiloma humano incluyendo cáncer anogenital y cervical. Se ha observado una mayor prevalencia de cáncer cervical en las mujeres trasplantadas en comparación con la población general. Por ello, deberá considerarse la

administración de la vacuna contra el papilomavirus en las mujeres candidatas a trasplante con una edad comprendida entre los 9 y 26 años.<sup>21</sup>

### Fiebre amarilla

La vacunación contra la fiebre amarilla está contraindicada en pacientes trasplantados.<sup>21</sup>

### Conclusiones vacunas

- La vacunación apropiada de los candidatos y receptores de trasplante renal es una medida efectiva y segura para disminuir la morbilidad y mortalidad.

- El registro de vacunación y requerimientos de refuerzo es útil para optimizar la protección.
- La vacunación completa antes del trasplante aumenta la eficacia y disminuye el riesgo de eventos adversos.

En el *cuadro 3* se resumen las recomendaciones de vacunación pre- y postrasplante renal.

### Tuberculosis

Mientras que el 90% de los pacientes infectados por la bacteria de la tuberculosis presentan infección latente, un 10% progresa a tuberculosis activa, enfermedad

**Cuadro 3. Recomendaciones sobre vacunación antes y después de recibir un trasplante renal.**

Vacuna	Esquema	Uso postrasplante	Observaciones
Tétanos, difteria-tetanos (DT), difteria-tosferina-tetanos (DPT)	Esquema completo de la infancia: revacunar cada 10 años. Esquemas incompletos: 3 dosis 0, 1 y 6 meses	Permitido en todas sus formas	La antitetánica puede aplicarse sola, como DT o DPT. Más común como DT
Virus del papiloma humano (VPH)	3 dosis en un periodo de 6 meses	Permitido	Mujeres sin evidencia de infección por VPH
Triple viral (sarampión, rubeola y parotiditis) o sarampión sola	1 dosis por lo menos un mes preTx. En menores de 30 años, 2 dosis con 6 semanas de diferencia	Prohibido	Sólo en caso de epidemia de sarampión, se justifica uso postrasplante
Varicela	Dos dosis con 6-12 semanas de diferencia	Prohibido	Determinar estatus serológico si desconoce antecedente de enfermedad
Hepatitis A	2 dosis con 6 a 12 meses de diferencia	Permitido. Puede completarse esquema postrasplante	Determinar estatus serológico desde ingreso al protocolo
Hepatitis B	40 µg (doble dosis), 4 aplicaciones: 0, 1, 2 y 6 meses	Permitido. Puede completarse esquema postrasplante	Cuantificar títulos de anticuerpos 6 a 12 semanas post-vacunación y anualmente. Revacunar si los títulos son < 10 mUI/mL
Influenza	Anual, al inicio del invierno	Permitido	En caso de epidemia o brote, revacunar. La presentación "intranasal" está prohibida postrasplante
Neumococo 23-valente y conjugada	Niños: Usar conjugada sólo en < 2 años, después sólo 23-valente. Dos dosis con 6-8 semanas de diferencia. Adultos: dosis única	Permitido	Revacunar cada 3 a 5 años en < 10 años y cada 5-6 años en >10 años. En adultos sólo se pone una revacunación a los 5 años de la vacuna basal
Rotavirus	Niños: 3 dosis vía oral	Prohibido	No sugerida para adultos
<i>Haemophilus influenzae</i>	2 dosis con 2 meses de diferencia	Permitido	Recomendada en asplenia
Meningococo	Dosis única	Permitido	En pacientes de alto riesgo y asplenia
Fiebre amarilla	Dosis única	Prohibido	Sólo para viajes a zonas endémicas
Polio inactivada	Ver esquema en niños	Permitido	La SABIN (Oral) está prohibida postrasplante
Rabia	Remitir a su centro de salud (tienen la vacuna gratis y esquema de seguimiento)	Permitido	Inmediato postexposición o si viaja a zona endémica (debatido)

que sin tratamiento conlleva una mortalidad del 50% a los dos años. Entre los factores de riesgo para el desarrollo de infección activa se encuentra la recepción de inmunosupresión postrasplante. Así, la tasa de incidencia de tuberculosos es mil veces mayor en los individuos receptores de trasplante de órganos, comparada con la población en general.<sup>23</sup>

El mecanismo de adquisición de la tuberculosis en receptores de trasplante renal, generalmente es por reactivación de tuberculosis latente y como consecuencia del uso de inmunosupresores; sin embargo, también puede deberse a adquisición de la infección postrasplante en cuyo caso la presentación clínica puede ser diferente, más rápida y progresiva por el hecho de estar inmunosuprimidos. Con menos frecuencia se puede adquirir la infección a través del mismo injerto, pero esto se ha informado en menos de 5% de los casos.

La infección por *Mycobacterium tuberculosis* en pacientes receptores de un trasplante renal no sigue un patrón clínico definido, lo que dificulta su diagnóstico. La tuberculosis extrapulmonar es más frecuente entre la población trasplantada. El tratamiento de estos pacientes constituye todo un reto debido a la interacción farmacológica que se produce entre los tratamientos inmunosupresores y los medicamentos para combatir la tuberculosis.

Debido a que la mayoría de los casos de tuberculosis en pacientes receptores de un trasplante renal se deben a la reactivación de una enfermedad latente, es fundamental la realización de un escrutinio previo al trasplante en estos pacientes. Se debe aplicar la prueba cutánea de tuberculina (PPD) a todos los pacientes durante la valoración pretrasplante, excepto en aquellos con antecedente de tuberculosis tratada.

Como una alternativa para el diagnóstico de tuberculosis latente en pacientes receptores de un trasplante renal se encuentran los ensayos de liberación de interferon gamma (IGRA).<sup>24,25</sup> Sin embargo, la sensibilidad de esta técnica en poblaciones inmunocomprometidas aún no es clara y las guías de manejo no recomiendan su empleo rutinario; de hecho, si existe duda razonable de infección latente por tuberculosis es preferible realizar las dos pruebas.

La administración de isoniazida para el tratamiento de la tuberculosis latente ha demostrado evitar el desarrollo de tuberculosis activa. Las indicaciones para su administración en estos pacientes son: PPD superior a 5 mm, historia de TBL no tratada, historia de contacto con un paciente con tuberculosis pulmonar activa, hallazgos radiográficos compatibles con tuberculo-

sis no tratada antigua y donante con PPD positivo. El tratamiento debe administrarse preferentemente antes del trasplante, y de manera inmediata a los pacientes con insuficiencia renal grave (debido a que también constituye un factor de riesgo para el desarrollo de tuberculosis) y en quienes se haya documentado una positividad reciente de la prueba.<sup>26</sup>

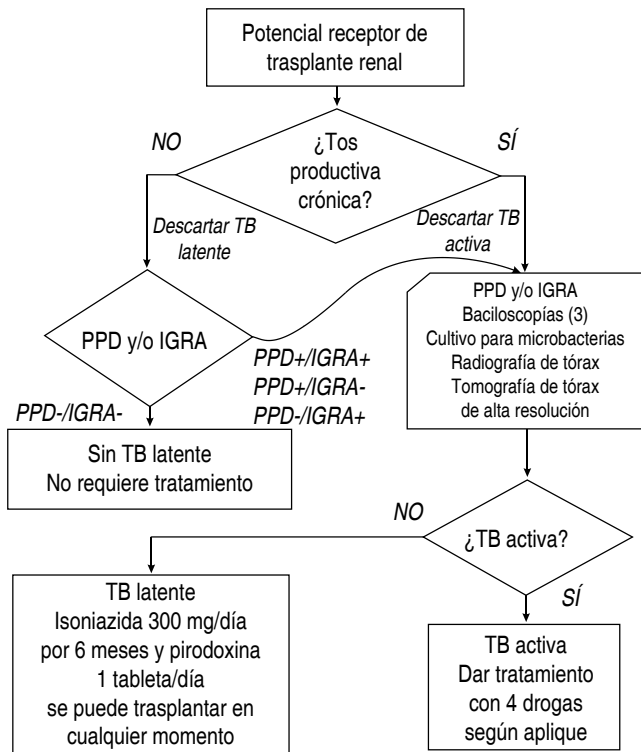
## Recomendaciones

- Se debe realizar la prueba cutánea de tuberculina (PPD) a todos los pacientes durante la valoración pretrasplante para excluir la presencia de tuberculosis latente.
- La detección de tuberculosis activa se realizará mediante la aplicación de técnicas diagnósticas apropiadas y evaluación detallada de los síntomas.
- Los pacientes con tuberculosis latente deben recibir tratamiento con isoniazida durante seis meses para evitar la activación de la infección, acompañado de piridoxina 25-100 mg/día para prevenir neurotoxicidad; el trasplante puede realizarse en cualquier momento. En pacientes con hemodiálisis, se debe dar una dosis de isoniazida de refuerzo posterior a la diálisis.
- Los pacientes con tuberculosis activa deberán recibir tratamiento antifímico con cuatro drogas de acuerdo con el especialista en infectología. El trasplante podrá realizarse cuando se cumplan todos los requisitos siguientes:
  - Al menos dos meses de tratamiento.
  - Evidencia de mejoría clínica.
  - Cultivos para micobacterias negativos.
- En caso de que el trasplante ocurra antes de cumplir el esquema antifímico, continuarlo en el periodo postrasplante.
- Se muestran dos algoritmos para evaluar la presencia de tuberculosis (latente/activa) en los potenciales receptores de trasplante renal (*Figuras 2 y 3*).

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Entre los factores de mayor contribución al éxito de los resultados en pacientes receptores de trasplante se encuentran, sin lugar a dudas, los avances ocurridos en el conocimiento del tipo y los tiempos de presentación de los procesos infecciosos que afectan a estos pacientes inmunocomprometidos, las estrategias idóneas para evaluar el riesgo de desarrollo de

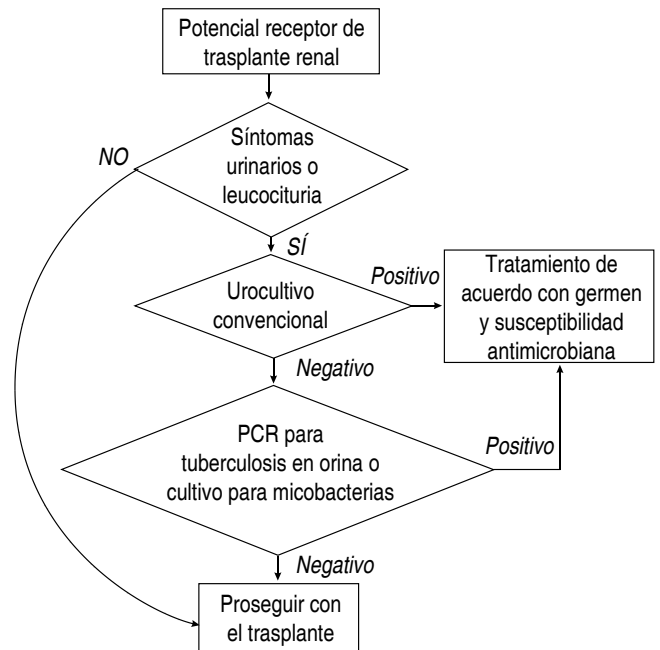




**Figura 2.** Algoritmo para evaluar la presencia de tuberculosis (latente/activa) en los potenciales receptores de trasplante renal. TB=Tuberculosis; PPD=Derivado Proteico Purificado; IGRA=Ensayo de Liberación de Interferón Gamma por sus siglas en inglés.

patologías infecciosas específicas en la etapa post-trasplante, la protección conferida por esquemas de vacunación *ad hoc* en etapas pre- y postrasplante, el reconocimiento oportuno de varias de estas patologías y en muchos casos, la aplicación de profilaxis para aquellas infecciones que, cuando ocurren, suponen mayor gravedad.

Estas guías tienen como objetivo presentar de manera práctica y breve la descripción epidemiológica de algunas de las patologías infecciosas que por su frecuencia y/o gravedad ameritan que seamos proactivos y dediquemos nuestro mejor esfuerzo para garantizar la mayor protección posible a los pacientes que recibirán un trasplante renal y durante el seguimiento posterior. Las recomendaciones aportadas para cada una de estas infecciones, donde se han incluido rutas diagnósticas, algoritmos de manejo y alternativas de prevención, podrían facilitar su incorporación a los protocolos de estudio y tratamiento de cada centro hospitalario donde se realizan trasplantes renales.



**Figura 3.** Algoritmo para evaluar la presencia de tuberculosis renal en los potenciales receptores de trasplante renal. PCR=Reacción en cadena de la polimerasa.

Si bien los autores han aportado conceptos y recomendaciones de total actualidad y vigencia, no debemos olvidar que los avances en ésta y todas las áreas de la medicina evolucionan de manera constante y seguramente las herramientas excelentes con las que contamos en el momento actual serán perfeccionadas en el futuro próximo otorgando mayores ventajas aun en el manejo integral de los receptores de trasplante.

## AGRADECIMIENTOS

El presente documento se llevó a cabo gracias a un apoyo irrestricto de educación médica continua de *Bristol Myers Squibb* de México y no persigue publicitar producto alguno de la industria farmacéutica. Las opiniones vertidas en este artículo son propias de los autores.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no tienen ningún conflicto de intereses. Hacemos explícito que no existe ninguna relación económica, personal, política o académica que pudiera influir en su juicio sobre el artículo enviado para evaluación de publicación en la revista a su cargo. No se hace mención sobre marcas o productos comerciales específicos.

## REFERENCIAS

1. Rubin RH, Tolkoff-Rubin NE. The impact of infection on the outcome of transplantation. *Transplant Proc.* 1991; 23: 2068-2074.
2. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med.* 1998; 338: 1741-1751.
3. McDevitt LM. Etiology and impact of cytomegalovirus disease on solid organ transplant recipients. *Am J Health Syst Pharm.* 2006; 63: S3-9.
4. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM et al. International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transplantation.* 2010; 89: 779-795.
5. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation.* 2013; 96: 333-360.
6. Humar A, Limaye AP, Blumberg EA et al. Extended valganciclovir prophylaxis in D+/R- kidney transplant recipients is associated with long-term reduction in cytomegalovirus disease: two-year results of the IMPACT study. *Transplantation.* 2010; 90: 1427-1431.
7. Limaye AP, Bakthavatsalam R, Kim HW et al. Impact of cytomegalovirus in organ transplant recipients in the era of antiviral prophylaxis. *Transplantation.* 2006; 81: 1645-1652.
8. Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2013; 13 (Suppl 4): 93-106.
9. Hirsch HH, Brennan DC, Drachenberg CB et al. Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: interdisciplinary analyses and recommendations. *Transplantation.* 2005; 79: 1277-1286.
10. Babel N, Volk HD, Reinke P. BK polyomavirus infection and nephropathy: the virus-immune system interplay. *Nat Rev Nephrol.* 2011; 7: 399-406.
11. Ding R, Medeiros M, Dadhania D et al. Noninvasive diagnosis of BK virus nephritis by measurement of messenger RNA for BK virus VP1 in urine. *Transplantation.* 2002; 74: 987-994.
12. Bechert CJ, Schnadig VJ, Payne DA, Dong J. Monitoring of BK viral load in renal allograft recipients by real-time PCR assays. *Am J Clin Pathol.* 2010; 133: 242-250.
13. Drake KA, Najera L, Reed RC, Verghese PS. Unusual presentations of BK virus infections in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2013; 17: E9-15.
14. Medeiros M, Alberú J, García GR, Fuentes Y, Velásquez L. [Polyoma virus in transplant recipients]. *Nefrología.* 2008; 28: 203-211.
15. Kuypers DR. Management of polyomavirus-associated nephropathy in renal transplant recipients. *Nat Rev Nephrol.* 2012; 8: 390-402.
16. Gross TG, Savoldo B, Punnett A. Posttransplant lymphoproliferative diseases. *Pediatr Clin North Am.* 2010; 57: 481-503, table of contents.
17. Hatton O, Martinez OM, Esquivel CO. Emerging therapeutic strategies for Epstein-Barr virus+ post-transplant lymphoproliferative disorder. *Pediatr Transplant.* 2012; 16: 220-229.
18. Allen U, Preiksaitis J. Epstein-Barr virus and posttransplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009; 9 (Suppl 4): S87-96.
19. Kumar D, Blumberg EA, Danziger-Isakov L et al. Influenza vaccination in the organ transplant recipient: review and summary recommendations. *Am J Transplant.* 2011; 11: 2020-2030.
20. Kumar D, Morris MI, Kotton CN et al. Guidance on novel influenza A/H1N1 in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2010; 10: 18-25.
21. Cohn J, Blumberg EA. Immunizations for renal transplant candidates and recipients. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2009; 5: 46-53.
22. Kumar D, Humar A, Plevneshi A et al. Invasive pneumococcal disease in solid organ transplant recipients--10-year prospective population surveillance. *Am J Transplant.* 2007; 7: 1209-1214.
23. Valdez-Ortiz R, Sifuentes-Osorio J, Morales-Buenrostro LE et al. Risk factors for infections requiring hospitalization in renal transplant recipients: a cohort study. *Int J Infect Dis.* 2011; 15: e188-196.
24. Sollai S, Galli L, de Martino M, Chiappini E. Systematic review and meta-analysis on the utility of Interferon-gamma release assays for the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in children: a 2013 update. *BMC Infect Dis.* 2014; 14 (Suppl 1): S6.
25. Kim CH, Kim JY, Hwang YI et al. Interferon-gamma enzyme-linked immunospot assay in patients with tuberculosis and healthy adults. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2014; 76: 23-29.
26. Hernandez-Hernandez E, Alberú J, Gonzalez-Michaca L et al. Screening for tuberculosis in the study of the living renal donor in a developing country. *Transplantation.* 2006; 81: 290-292.

### Correspondencia:

**Dr. Luis Eduardo Morales-Buenrostro**

Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán»

Vasco de Quiroga Núm. 15, Sección XVI,

Tlalpan, 14000, Ciudad de México, D.F.

Tel: (55) 5513 5827

Fax: (55) 5655 0382

E-mail: luis\_buenrostro@yahoo.com