

Infecciones Postransplante Renal Post Kidney Transplant Infections

Fecha de recepción: January 08, 2021, Fecha de aceptación: March 31, 2021, Fecha de publicación: April 08, 2021

Christian Perez-Calvo¹,
Valentina Marrugo-Padilla²,
Nehomar Pájaro-Galvis³,
Oscar Vergara-Serpa³, Jorge
Rico-Fontalvo⁴, Rodrigo
Daza-Arnedo⁴, Elkin Arrieta-
Mercado⁵, Yuranis Navarro⁶,
Marleidy Carreño-Rincon⁶,
Fabio Perez-Contreras⁷,
Andrea Pestana-Miranda⁸,
Yamile Sepulveda-
Hernandez⁹ and Schenayder
López-Ramos⁹

- ¹ Médico, Hospital Universitario del Caribe. Cartagena, Colombia
- ² Estudiante, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Colombia
- ³ Residente de Tercer Año, Departamento de Medicina Interna, Universidad del Sinú, Cartagena, Colombia
- ⁴ Médico Internista, Nefrólogo, Asociación Colombiana de Nefrología
- ⁵ Médico, Universidad de Cartagena, Colombia
- ⁶ Médico, Universidad Metropolitana, Barranquilla, Colombia
- ⁷ Médico, Universidad del Magdalena, Santa Marta, Colombia
- ⁸ Médico, Universidad del Sinú, Cartagena, Colombia
- ⁹ Médico, Clínica San José de Torices, Cartagena, Colombia

Resumen

Objetivo: Realizar una revisión de la literatura que permita obtener datos actualizados del tópico infecciones en pacientes postrasplantados renales, de modo que se pueda brindar una visión clara acerca de los patógenos más involucrados en estas, la sintomatología que producen y el tratamiento respectivo.

Metodología: Se realizó una búsqueda avanzada teniendo en cuenta los términos DeCs y MeSH: infecciones, virus, bacterias, hongos, parásitos, trasplante y riñón en los motores de búsqueda Pubmed, Science Direct, Scielo y Clinical Key. La selección de artículos se realizó basándonos en algunos criterios, como el análisis subjetivo de los documentos y la aplicación de filtros para escoger principalmente documentos publicados en los últimos 5 años.

Resultados: Se obtuvieron un total de 342 documentos entre revisiones de la literatura, reportes de caso y artículos originales, de los cuales implementamos 124 artículos para la realización de la presente revisión narrativa de la literatura.

Conclusiones: El paciente trasplantado renal es altamente susceptible a una amplia gama de patógenos infecciosos gracias a múltiples factores, entre los que destaca el estado de inmunosupresión, inducido por la terapia con fármacos que buscan prevenir la respuesta aloinmune o rechazo del injerto. Dichos procesos infecciosos se desarrollan principalmente en el período de tiempo que comprende hasta 1 año posterior a la intervención quirúrgica. En algunos casos, resulta beneficioso implementar medidas profilácticas para limitar el impacto de complicaciones y mortalidad a largo plazo ocasionadas por los cuadros clínicos infecciosos en este grupo de pacientes.

Palabras clave: Infecciones; Trasplante; Riñón; virus; Parásitos; Hongos

Abstract

Objective: To review the literature in order to obtain updated data on the topic of infections in renal post-transplant patients, so as to provide a clear vision of the pathogens most involved in these infections, the symptoms they produce and the respective treatment.

Methodology: An advanced search was carried out taking into account the terms DeCs and MeSH: infections, viruses, bacteria, fungi, parasites, transplant and kidney in the search engines Pubmed, Science Direct, Scielo and Clinical Key. The selection of articles was made based on some criteria, such as subjective analysis of the documents and the application of filters to choose mainly documents published in the last 5 years.

*Correspondencia:

Nehomar Pajaro Galvis

✉ neho94@hotmail.com

Results: A total of 342 documents between literature reviews, case reports and original articles were obtained, from which we implemented 124 articles for the realization of the present narrative literature review.

Conclusions: The kidney transplant patient is highly susceptible to a wide range of infectious pathogens thanks to multiple factors, among which the state of immunosuppression, induced by therapy with drugs that seek to prevent the alloimmune response or graft rejection, stands out. These infectious processes develop mainly in the period of time that includes up to 1 year after the surgical intervention. In some cases, it is beneficial to implement prophylactic measures to limit the impact of long-term complications and mortality caused by infectious clinical conditions in this group of patients.

Keywords: Infections; Transplantation; Kidney; Viruses; Bacteria; Fungi; Parasites

Introducción

El advenimiento del trasplante renal marcó un hito en el manejo de los pacientes con enfermedad renal crónica en fase terminal, constituyendo actualmente la mejor terapia para aumentar la esperanza y calidad de vida de estos individuos, por encima incluso de la diálisis [1,2]. Alrededor del mundo, se reportan tasas generales de supervivencia y éxito en el funcionamiento del injerto que alcanzan el 90% al año y hasta el 80% a los 5 años [1,3-5]. Pese a lo anterior, existen diversos factores que ponen en riesgo el éxito del trasplante y la supervivencia del paciente [6], existiendo dos grandes entidades que tienen capital importancia en dichos desenlaces, a saber: las infecciones severas y el rechazo del aloinjerto, representando la inmunosupresión necesaria en estos pacientes un factor riesgo para las primeras y protector para el segundo [7].

Hace algunas décadas, el rechazo del injerto era la principal causa de hospitalización en el periodo postrasplante, sin embargo, en la actualidad lo son los procesos infecciosos, particularmente durante el primer año tras la intervención [7,8]. Se estima una incidencia de complicaciones infecciosas durante este primer periodo que oscila entre el 49% y 80% [9] y aunque la tasa de mortalidad representa un porcentaje más bajo, aún constituyen junto con la enfermedad cardiovascular y el cáncer, una de las 3 principales causas de muerte en estos pacientes [7]. Además de la inmunosupresión, se han identificado como factores de riesgo para el desarrollo de infecciones el ser parte del sexo femenino, la utilización de cateterización doble J o el uso de sonda Foley, el antecedente de diabetes mellitus, la edad avanzada y la hospitalización por otras causas, entre otros [10]. En esta revisión nos centraremos en el espectro infeccioso que con mayor frecuencia afecta a los pacientes tras un trasplante renal, abarcando puntos como la profilaxis, el enfoque general en el abordaje diagnóstico, y el manejo de estas entidades, haciendo un recorrido por patógenos de tipo bacteriano, viral, fúngico y parasitario.

Infecciones Bacterianas

Infección de vías urinaria

La infección de vías urinarias (IVU) constituye la complicación infecciosa más frecuente en los pacientes sometidos a un

trasplante renal, particularmente durante los primeros 12 meses post-intervención [11], su incidencia se ha reportado entre un 7.3% y 75% [11,12], tal variedad en las cifras se debe probablemente a las diferencias en la definición, la duración del seguimiento, y la variabilidad en el uso de profilaxis antibiótica en las distintas poblaciones estudiadas [13,14]. Un porcentaje significativo de pacientes desarrollarán más de un episodio, hasta un 14% desarrollará un episodio de pielonefritis y aproximadamente un 3 a 7% desarrollará bacteriemia secundaria [15]. Con diferencia, las bacterias gram-negativas son el principal agente patógeno, estando involucradas hasta en el 70% de los casos, siendo la *E. coli* la más común, seguida por otras como *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus sp.*, *Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, y *Proteus mirabilis*; también han sido reportadas infecciones fúngicas con menor frecuencia [11,16], tales infecciones constituyen un factor de riesgo importante para el desarrollo de sepsis, rechazo agudo y pérdida del injerto o alteración en su funcionabilidad y muerte [2].

Dada la alta incidencia de infecciones urinarias en estos pacientes, actualmente es ampliamente aceptado el uso de profilaxis antibiótica para reducir su aparición, sin que deje de ser aún un tema de discusión y consenso por el riesgo que implica en el aumento de la resistencia bacteriana; el esquema con trimetoprima sulfametoxazol (TMP-SMX) es el más usado para este fin [2], siendo útil también durante los primeros 6 a 12 meses para la profilaxis de la infección por *Pneumocystis jirovecii*, mostrando un menor riesgo de desarrollar IVU que aquellos que reciben medicamentos diferentes tales como dapsona oral o pentamidina [17].

El efecto de la TMP-SMX sobre la aparición de IVU es más evidente durante el primer año post-trasplante, no siendo así posterior al año de haber realizado el trasplante. La combinación de fluoroquinolonas como el ciprofloxacino y TMP-SMX ha mostrado una reducción de hasta el 20% de IVU en estos pacientes comparado con el uso de TMP-SMX en monoterapia, sin embargo, la preocupación por la formación de resistencia bacteriana, especialmente en *Pseudomonas aeruginosa* limita su uso para este fin en la actualidad, y no esta constitutivamente recomendación en las guías de manejo [18,19].

No existe un unanimidad de conceptos con respecto al uso de otros antibióticos como profilaxis en este contexto, y aunque muchos autores se decantan por el uso de cefalosporinas de primera generación como cefalexina, debido a los aparentes resultados favorables con dicho agente en algunos estudios, es importante tener en cuenta el riesgo de acrecentar la resistencia bacteriana, de forma particular en cefalosporinas de otras generaciones [2,20], en consecuencia, cuando no sea posible la profilaxis con TMP-SMX, los clínicos deberán basar sus conductas en el perfil microbiológico actual y pasado del paciente y en el comportamiento local e institucional de resistencias bacterianas.

Para el diagnóstico de IVU el enfoque clínico inicial es fundamental y similar al de la población general. En la cistitis, comúnmente se encontrarán síntomas urinarios irritativos y en las infecciones altas puede o no haber dolor (dada la innervación ausente en el injerto) y la presencia de síntomas generales y fiebre, ante la sospecha, un uroanálisis patológico con esterasa leucocitaria, nitritos positivos y/o hematuria sugieren la presencia de infección, y en el estudio microscópico la presencia de piuria y bacterias también apoyarán el diagnóstico; por el contrario, la ausencia de piuria debería estimular la búsqueda de otros diagnósticos alternativos. De forma definitiva se hablará de IVU ante la presencia en un cultivo de orina con crecimiento de $\geq 10^5$ UFC de una bacteria asociado a la presencia de signos y síntomas de infección urinaria [2,21]. En ausencia de síntomas, se habla de bacteriuria asintomática, misma que tradicionalmente se había relacionado con complicaciones futuras como infecciones severas o daño al injerto, por lo que se trataba constitutivamente, sin embargo, evidencia más reciente y robusta sugiere que la bacteriuria asintomática no es equivalente a IVU, y que los beneficios de tratarla, no superan los potenciales riesgos atribuidos al aumento en la resistencia bacteriana, por lo que actualmente en la mayoría de consensos no está recomendado el manejo sistemático de esta entidad [22,23].

En el manejo de estos pacientes, se debe tener en cuenta la toma de muestras para estudio microbiológico previo al inicio del antibiótico, la terapéutica empírica estará determinada por el patrón de resistencia local y de infecciones previas en el paciente si existieran, la severidad del cuadro, alergias, el uso reciente de antibióticos, entre otros factores. Clásicamente se recomendaba iniciar con una fluoroquinolona, sin embargo, el creciente aumento de resistencia reportado con este antibiótico generó que se desaconsejara su uso de forma empírica, en cuadros no complicados se puede dar terapia oral, empero, en cuadros con compromiso importante o con criterios de IVU complicada se aconseja la terapia intravenosa con amplio espectro, para el manejo oral inicial se ha sugerido el uso de antibióticos como cefalosporinas de primera generación o nitrofurantoina (cuando el aclaramiento de creatinina es superior a 20 ml/min), aunque no hay consenso unánime al respecto, en el caso de infecciones más severas, o con sospecha de multiresistencias, se recomiendan antibióticos como piperacilina tazobactam o carbapenémicos [2,24,25], en aquellos con gérmenes resistentes a carbapenémicos el manejo constituye un verdadero reto, ya que deben usarse antibióticos con gran incidencia de nefrotoxicidad (como aminoglucósidos o polimixinas) que aumentan el riesgo de daño del injerto [26], en caso de sensibilidad demostrada y

aclaramiento de creatinina superior a 45 ml/min la fosfomicina podría considerarse en estos casos, aunque su penetrancia a parénquima renal es limitado, Como regla general, una vez se obtenga el cultivo con antibiograma, se debe llevar a cabo terapia dirigida según el patrón de sensibilidad reportado.

Neumonías

Con las mejoras en los esquemas de profilaxis contra distintas infecciones y el desarrollo de terapias inmunosupresoras menos lesivas, se ha logrado una reducción en infecciones neumónicas en pacientes sometidos a trasplante renal, sin embargo, esta continua siendo una complicación con impacto en el desenlace final de estos individuos, se estima que alrededor de dos tercios de los infiltrados pulmonares encontrados en los pacientes corresponden a procesos neumónicos, estableciéndose una incidencia del 8.8% al 20%, con una mortalidad en los afectados que alcanzó el 30% en algunos estudios [27,28]. En el primer mes tras el trasplante predominan las infecciones nosocomiales lideradas por bacilos gram negativos como *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, y *Pseudomonas aeruginosa*, aunque pueden ser encontrados cocos gram positivos con menor frecuencia; entre el segundo y el sexto mes toman protagonismo las infecciones oportunistas como aquellas causadas por *Legionella*, *Nocardia*, *Micobacterias* y *Rhodococcus* además de infecciones virales y fúngicas abordadas más adelante en esta revisión, este comportamiento etiológico es secundario a la mayor inmunosupresión característica de este lapso, finalmente, tras los primeros 6 meses se encuentran los gérmenes propios de las neumonías adquiridas en la comunidad tales como *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, entre otros [29].

Algunos factores de riesgo para el desarrollo de neumonías tras un trasplante renal son la hemodiálisis de larga duración previo al trasplante, la presencia de diabetes o lupus, el sexo femenino, alteración en la función del injerto, entre otros. El esquema terapéutico elegido debe estar dirigido contra los gérmenes mayormente implicados según el periodo postrasplante en el que se encuentre el paciente y se deben tener en cuenta los perfiles de resistencia bacterianos locales [30]. Durante el periodo postoperatorio inmediato y hasta el primer mes, es mandatorio el cubrimiento de *Pseudomonas aeruginosa* y otros bacilos gram negativos previamente mencionados, se recomienda también el cubrimiento de *S. aureus*, considerando cubrir cepas de *S. aureus* meticilino resistentes (SAMR) en caso de colonización previa o en pacientes tratados en unidades donde se reporte la presencia de SARM en $> 10 - 20\%$ de las cepas aisladas. En pacientes severamente enfermos y especialmente ante la presencia de gérmenes resistentes a carbapenémicos, se pueden considerar drogas recientemente disponibles como ceftazidime/avibactam y ceftolozane/tazobactam con espectro amplio y menor nefrotoxicidad que otros fármacos como aminoglucósidos, fosfomicina o colistina. El manejo en neumonías de presentación tardía (después de 6 meses del trasplante) será similar al de la neumonía adquirida en la comunidad habitual y variará dependiendo de la severidad del cuadro y el perfil de resistencia bacteriana local. Por sus particularidades, profundizaremos en las principales agentes oportunistas causantes de neumonía en

estos pacientes, especialmente en el periodo comprendido entre el segundo y sexto mes tras el trasplante [31].

Neumonía por Legionella: los pacientes receptores de trasplante renal, son particularmente susceptibles a la infección por legionela, debido a la deficiente inmunidad celular generada por la terapia inmunosupresora, se da principalmente en los primeros 3 meses tras el trasplante, sin embargo, se han reportado casos años después de la intervención; El cuadro clínico neumónico puede verse enmascarado por la predominancia de manifestaciones sistémicas iniciales en estos pacientes, con diarrea, dolor abdominal, y alteraciones paraclínicas como hiponatremia y alteración de perfil hepático [29]; en la radiografía de tórax se encontraran desde infiltrados parcheados hasta múltiples consolidaciones alveolares, en la tomografía de tórax se encontraran opacidades en vidrio esmerilado y consolidaciones, algunas veces se evidencian cavitaciones [32,33].

El diagnóstico de esta afección, se da principalmente por la detección de antígeno urinario, presentando mayor sensibilidad que el cultivo, sin embargo, su espectro de detección esta limitado al serogrupo 1, la PCR es una prueba útil que permite el diagnóstico de la infección con muestras directas de esputo, el cultivo permanece como estándar de oro, aun teniendo en cuenta su modesta sensibilidad secundaria a los medios especiales y experiencia que se requiere para su cultivo, las pruebas serológicas son útiles para estudios retrospectivos, ya que se positivizan a las 3 -4 semanas tras la infección [34]. En el manejo de la neumonía por Legionella se recomienda como primera línea levofloxacino por 10 a 14 días o azitromicina por 7 a 10 días, aunque algunos estudios han sugerido mejor rendimiento de las quinolonas frente a los macrólidos. Otras opciones serian otras quinolonas como ciprofloxacino o eritromicina mas rifampicina, dejando esta combinación como última opción por su posible interacción con los inhibidores de calcineurina usualmente usados en estos pacientes [35].

Neumonía por Nocardia: Los principales factores de riesgo para el desarrollo de esta infección en pacientes sometidos a trasplante renal son el uso de altas dosis de corticoides, el antecedente en los 6 meses previos de infección por citomegalovirus y niveles séricos elevados de inhibidores de la calcineurina en los últimos 13 días [29], la incidencia reportada en estos pacientes oscila entre el 0.04% y el 1.3% [36,37], y la diseminación de la infección se ha reportado hasta en el 30% de los afectados. La presentación clínica y radiológica suele ser insidiosa y atípica, debido en parte al estado de inmunosupresión del paciente, imageneológicamente se puede encontrar infiltrados y nódulos, con cavitaciones en un porcentaje significativo [38]. El diagnóstico se fundamenta en la identificación del microorganismo en muestras respiratorias, o de otros tejidos en caso de diseminación, sin embargo la identificación a través de muestras de biopsia ha reportado baja sensibilidad, en el estudio microscópico directo se podrán visualizar bacterias gram positivas filamentosas y ramificadas rodeadas por polimorfonucleares [37].

El manejo de elección se basa en dosis altas de TMP-SMX (10–20 mg TMP y 50–100 mg SMX), combinado usualmente con un segundo antibiótico como una cefalosporinas de tercera generación o un carbapenémico, tras 3 a 6 semanas se pueden disminuir las dosis,

sin embargo el tratamiento completo se extenderá por alrededor de 6 meses o 12 meses si se comprometió el sistema nervioso central, siempre se indica siempre prevención secundaria con TMP-SMX, aunque cabe recordar que la profilaxis contra la infección por *Pneumocystis jirovecii* en estos pacientes, resulta también útil en la prevención contra Nocardiosis [29,37].

Mycobacterium tuberculosis: la incidencia de esta infección en pacientes sometidos a trasplante renal ha sido reportada desde el 0.5% hasta el 15% en regiones endémicas, con una mortalidad que alcanza hasta un 30% en algunas series, en la mayoría de los casos se debe a la reactivación de una infección previa latente, sin embargo, también se han documentados casos de infección primaria y de transmisión de donante a receptor (5% de los casos aproximadamente) [29,39]. Por la elevada probabilidad de desarrollar infección diseminada debido a la inmunosupresión postrasplante, se debe hacer tamizaje para detección de infección latente tanto en el donante como en el receptor, con la prueba de tuberculina o IGRA (por sus siglas en ingles interferon- γ release assay), y se dará tratamiento con isoniazida 300 mg diariamente por 9 meses en casos de resultados positivos, también se indica este manejo si hay antecedentes de infección latente no tratada (pese a pruebas de tamizaje prequirúrgicas negativas por baja sensibilidad de las mismas en inmunosuprimidos) o signos sugestivos de tuberculosis en la radiografía de tórax, siempre se deberá descartar exhaustivamente la infección activa. Se estima que hasta el 60% de los casos de tuberculosis activa en estos pacientes ocurre durante el primer año tras la cirugía [40-42].

La sintomatología de la tuberculosis activa en estos pacientes es variada, predomina la fiebre sin foco aparente persistente, pérdida de peso, sudoración nocturna, y la tos seca con o sin hemoptisis [43]. Las presentaciones extrapulmonares son mas comunes que en la población general, con una incidencia de hasta el 50% de los infectados [41], en la radiografía de tórax se aprecia desde infiltrados intersticiales focales hasta difusos, nódulos, cavitaciones o un patrón miliar, hasta en el 13% de los afectados se encontrara derrame pleural [29],

El diagnóstico de la infección activa usualmente requiere de procedimientos invasivos como la fibrobroncoscopia con lavado bronco alveolar, mediastinoscopia o biopsia transtorácica o de otras zonas afectadas, el diagnóstico de enfermedad activa se confirma con el crecimiento del germen en el medio de cultivo, con la demostración de granulomas caseificantes en las muestras histológicas o a través de la prueba de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR por sus siglas en ingles), la baciloscopia cuando es positiva, puede ser útil pero no permite diferenciar entre *Mycobacterium tuberculosis* y otras micobacterias [44]. El tratamiento de la enfermedad activa no tiene variaciones importantes con respecto al de la población general, fundamentándose en un esquema inicial de rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol por 2 meses, seguido por 4 meses de rifampicina e isoniacida (algunas autores sugieren extender el manejo hasta cumplir 9 meses), sin embargo se deben tener cuidados más rigurosos por la mayor toxicidad reportada con los medicamentos antituberculosos en estos pacientes (especialmente a nivel hepático) y las interacciones medicamentosas con la terapia inmunosupresora, lo que aumenta el riesgo de disfunción y rechazo del injerto [44,45],

esto especialmente reportado con la rifampicina que al ser un inductor hepático del citocromo P450 genera una disminución de los niveles séricos de los inhibidores de la calcineurina, asociándose en algunas series con una elevación en probabilidad de rechazo del injerto hasta del 33%, por ello los niveles de estos inmunosupresores deben ser estrictamente vigilados y comúnmente se requiere de un aumento de la dosis de los mismos [46,47].

Neumonía por *Rhodococcus equi*: Este microorganismo zoonótico pertenece a los actinomicetos, es un gram positivo, aeróbico que ha sido aislado como coco, bacilo y algunas veces ácido alcohol resistente. El trasplante renal constituye el trasplante de órgano sólido con más riesgo de complicarse por infección por este germen y cerca del 50% de los infectados tienen historia de contacto con animales o exposición a aceite de granja, siendo la inhalación de partículas y aerosoles la principal vía de transmisión, la infección se ha relacionado con la triple asociación de esteroides, azatriopina y micofenolato o inhibidores de la calcineurina. Las manifestaciones clínicas suelen ser inespecíficas, predominando un cuadro subagudo de tos, dolor pleurítico, fiebre, pérdida de peso y fatiga; en los estudios imagenológicos se pueden evidenciar signos de neumonía necrotizante con nódulos y/o cavitaciones, adenopatías mediastinales, y derrame pleural, suele haber mayor afección en lóbulos superiores, menos del 20% de los pacientes cursan con compromiso extrapulmonar [48]. El diagnóstico puede lograrse a través de hemocultivos, cultivo de secreciones pulmonares (requiriéndose muchas veces fibrobroncoscopia con lavado alveolar) o biopsia de tejidos, sin embargo, el rendimiento general de estas pruebas es limitado, la espectrometría de masas y la secuenciación genómica han sido útiles en algunas series [29].

El tratamiento requiere de 2 o 3 antibióticos que hayan mostrado adecuada sensibilidad en las pruebas *in vitro*, no existe en la actualidad un régimen estandarizado, sin embargo, el manejo intravenoso elegido debe mantenerse por al menos 3 a 6 semanas, para, tras una mejora clínica y radiológica contundente, rotar a manejo oral hasta cumplir aproximadamente 6 meses teniendo en cuenta el sitio y tamaño de la infección, en esta fase los antibióticos de elección serían las quinolonas, tetraciclinas o la rifampicina [49].

Bacteriemia

La bacteriemia es considerada una de las complicaciones más severas tras un trasplante renal dado el impacto negativo que tiene en la supervivencia del injerto y el pronóstico general del paciente, su incidencia se estima entre el 8 y 26% aproximadamente, más de 40 veces superior al riesgo encontrado en la población general, y los gérmenes más frecuentemente implicados son los gram negativos como *E. Coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, siendo el *Staphylococcus aureus* el gram positivo más prevalente [50,51].

El foco primario de las bacteriemias tras un trasplante renal más ampliamente identificado es la infección de vías urinarias con aproximadamente el 39% de los casos en su haber, siendo la *E. Coli* con ventaja, el germen con mayor implicación [52], por ello es un tema de preocupación actual la creciente resistencia identificada en esta y otras bacterias en las últimas décadas, Al-

Hasan y colaboradores constataron en un estudio realizado entre 1998 y 2007 un aumento exponencial en la resistencia de *E. Coli* contra fluoroquinolonas y ampicilina pasando del 0% al 44% y del 50% al 76% respectivamente, siendo resultados estadísticamente significativos [53]. Otros focos primarios importantes serían la infección del catéter vascular (21%) y de la herida quirúrgica (4%). (52) Por lo anterior, se debe hacer búsqueda activa de infección en estos sitios ante un paciente con signos clínicos de infección sistémica en el periodo del postrasplante.

El manejo empírico en estos casos estará determinado por factores como la gravedad del cuadro, el foco infeccioso primario si este es identificado, el patrón de resistencia bacteriana local, la presencia o no de alergias en el paciente, entre otros; siempre teniendo en cuenta que dado el sistema inmunitario debilitado de estos pacientes y el uso por ello de profilaxis antibiótica contra distintos gérmenes, la tasa de resistencia a antibióticos de uso común previo es cada vez más alta, esto obliga en la mayoría de los casos a iniciar manejo con antibiótico de amplio espectro como carbapenémicos o betalactámicos antipseudomonas como piperacilina tazobactam, con el reajuste pertinente en el manejo tras el resultado de los cultivos, se deben evitar, de ser posible antibióticos con alto potencial nefrotóxico previamente descritos [2,25,52].

Infecciones Fúngicas

El manejo de las principales infecciones por hongos en estos pacientes se resume en la **Tablas 1 & 2**.

Infecciones Virales

Es bien sabido que las infecciones de etiología viral constituyen complicaciones frecuentes en pacientes trasplantados renales y su importancia radica en los casos de morbi-mortalidad que estas generan [60]. De hecho, un estudio retrospectivo publicado recientemente en el que se incluyeron 538 pacientes reveló que 80 de los mismos presentaron un episodio de infecciones oportunistas, de las cuales 54 (68%) fueron ocasionadas por patógenos virales [61], lo que refleja una cantidad significativa de pacientes afectados por dichas infecciones y la necesidad de detectarlas precozmente para evitar morbilidades secundarias a largo plazo incluyendo la disfunción del aloinjerto de riñón [60].

Los agentes virales que ocasionan la infección pueden ser procedentes de varios medios, tal como el ambiente, el aloinjerto o el propio organismo del receptor, ya que muchos cuadros infecciosos de etiología viral presentados después de un trasplante renal se deben a la reactivación de estos microorganismos que permanecían en estado latente, lo anterior favorecido por múltiples factores como lo son la terapia inmunosupresora, la inflamación, la lesión tisular y otros [62]. Así pues, los virus que se han visto mayormente involucrados en este contexto son el virus del herpes simple, el virus de la varicela zoster, el virus del Epstein-Barr, el citomegalovirus (CMV), el virus de la Hepatitis B, el poliovirus BK (BVK) y el adenovirus, siendo el CMV y el BVK los más involucrados en afectar a estos pacientes especialmente durante los primeros 6 meses post-intervención [63]. La **Tabla 3** engloba los patógenos virales más comunes, su tiempo de presentación, prevalencia en la población de pacientes trasplantados renales, prevención y tratamiento.

Tabla 1. Infecciones provocadas por hongos.

Patógenos y frecuencia de presentación	Generalidades	Cuadro clínico	Factores de riesgo	Diagnóstico
-Cándida (53%) -Aspergillus (19%) -Cryptococcus (8%) Con menor frecuencia Zygomycosis (especialmente mucorales) y micosis endémicas [56]	-Cuentan en su haber con aproximadamente el 5% del total de las complicaciones infecciosas en los pacientes tras un trasplante -no se recomienda sistémicamente la profilaxis antifúngica en estos pacientes [54,55]	-Manifestaciones vagas -Cuadro febril sin foco aparente que persiste por más de 3 a 5 días pese a un cubrimiento antibiótico de amplio espectro -Infiltrados pulmonares en medio de un tratamiento antibiótico -En el caso de la infección pulmonar por Aspergillus, la tos, la fiebre y la hemoptisis suelen estar presentes [57]	-Edad avanzada -Diabetes mellitus -Diálisis por tiempo prolongado previo al trasplante -Disfunción del injerto -Ocurrencia de más de un episodio de infección bacteriana [58]	-Identificación del hongo a través del análisis de una muestra histológica o a través del cultivo de tejidos o líquidos corporales afectados -Los estudios imagenológicos pueden ser útiles en el contexto clínico adecuado, pero su especificidad y sensibilidad es ampliamente variable [59]

Tabla 2. Tratamiento de infecciones fúngicas.

Tipo de Infección	Medicamento	Dosis	Duración del Tratamiento
Candiduria	Fluconazol	200-400 mg/día	Varios días antes y después del procedimiento
Candidemia	Fluconazol	Dosis de carga: 800 mg/día luego 400 mg/día	14 días después del primer resultado negativo del hemocultivo
Aspergilosis invasiva	Voriconazol	4 mg/kg dos veces al día	Hasta que todos los signos y síntomas de infección se hayan resuelto durante al menos 2 semanas
Criptococosis	Fluconazol	400 mg/día	6-12 meses
Mucormicosis	Anfortericina B Liposomal	5 mg/kg/día	Hasta que el paciente muestre una respuesta favorable

Citomegalovirus

El CMV es un virus DNA perteneciente a la familia del herpes virus humano, representa el agente infeccioso viral más importante en el trasplante de órgano sólido y la inmunomodulación que este produce crea susceptibilidad a padecer de otras infecciones, además del riesgo indirecto de contribuir a la aparición de desórdenes linfoproliferativos posteriores al trasplante [65]. Hasta una quinta parte de los receptores de trasplante de riñón que no reciben tratamiento profiláctico desarrollan infección por CMV con sintomatología asociada; en contraste un estimado del 50% presenta replicación viral completamente asintomática [66]. El cuadro clínico, si está presente puede constar de algunos efectos sistémicos como la neutropenia, fiebre, fatiga, mialgia, por mencionar algunos, o pueden encontrarse consecuencias directas en la que el aloinjerto está infectado, lo que lleva a su inflamación, vasculopatía y fibrosis, provocando así finalmente una disfunción permanente del mismo [67].

Algunos factores de riesgo que se han relacionado con la enfermedad por CMV son las características demográficas propias de cada paciente, al igual que los factores genéticos (repertorio de receptores para células NK), hipogammaglobulinemia IgG, condiciones generales del receptor y además cobra particular importancia el nivel de inmunosupresión ya que algunos estudios han demostrado mayor probabilidad de desarrollar infección por CMV cuando los pacientes reciben terapia inmunosupresora de mantenimiento moderna basada en tacrolimus/micofenolato de mofetilo vs. un tratamiento convencional con ciclosporina/azatioprina [68,69].

La profilaxis universal, que implica la aplicación de terapia antiviral es sugerida en pacientes de alto riesgo por la guía del Consenso de la Sociedad Americana de Trasplante, teniendo en cuenta que estos son aquellos pacientes receptores seropositivos de órgano seronegativo o en su defecto receptor seronegativo de órgano seropositivo en contexto la inmunosupresión de anticuerpos anti- células T [70].

La enfermedad por CMV casi siempre se presenta cuando se ha interrumpido la profilaxis y el tratamiento involucra varios aspectos que son, disminución de la inmunosupresión de ser factible, terapia antiviral e inmunomodulación. Hoy en día se comercializan cuatro alternativas de fármacos antivirales para el tratamiento de la misma, que comprenden el ganciclovir como primera opción, valganciclovir (profármaco del ganciclovir), foscarnet y cidofovir, los cuales son titulados durante aproximadamente 2-3 semanas con pruebas de respuesta clínica y virológica satisfactorias [71]. No obstante, el tiempo estipulado de terapia debe individualizarse, ya que para retirarla el paciente debe tener viremia indetectable, lo anterior con el objetivo de reducir la posibilidad de recaídas clínicas. En caso de que esta se siga detectando o que el paciente continúe con síntomas posteriores a las 2 semanas de tratamiento se debe pensar en una posible resistencia al ganciclovir y en el manejo de estas cepas pueden implementarse el foscarnet con o sin ganciclovir, o cidofovir [62].

Poliomavirus BK

BVK es un virus de ADN bicatenario no envuelto y miembro de de la familia Polyomaviridae que produce la llamada nefropatía

Tabla 3. Patógenos virales más comunes, tiempo de presentación, prevalencia en la población de pacientes trasplantados renales, prevención y tratamiento.

Patogenos Viales Comunes en Receptores de Trasplante Renal	Tiempo de Presentacion	Prevalancia en la Poblacion con Transpalnte Renal	Prevencion	Terapia y Curas Disponibles
Citomegalovirus	Meses 3 a 12 meses 1 a 3 (en ausencia de profilaxis) Mas de 1 año (en el contexto de una profilaxis prolongada)	8-32%	Cribado serologico para el donante el receptor de anticuerpos, la profilaxis universal incluye aciclovir, ganciclovir, valaciclovir, valganciclovir u preparaciones de inmunoglobulina	Combinacion de inmunomodulacion, terapia antiviral(ganciclovir intravenoso, valganciclovir, foscarnet, cidofovir y leflunomida) y reduccion de la inmunospresion
Herpes Simple	primer mes, meses 1 a 3	Aproximadamente 53%	Cribado serologico para donante y receptor de anticuerpos	Aciclovir
Varicela zister	Meses 1 a 6	4-12%	Deteccion serologico para donante y receptor de anticuerpos, vacuna viva atenuada contra la varicela	Ganciclovir, valaciclovir, aciclovir
Virus de Epstein Barr	Meses 1 a 12	1-3%	La prueba de carga EBV se usa comunmente	Reduccion de la inmunosupresion, infusion de linfocitos del deonantem infusion de T citotoxico especifico de EBV e infusion de anticuerpo monoclonal anti-CD20
Herpesvirus humano-6	Primer mes, meses 1 & 3	Sin datos	Cribado serilologico para donante y receptor de anticuerpos	Reduccion de la inmunosupresion, ganciclovir, cidofovir, foscarnet
Herpesvirus humano-7	Primer mes y meses 1 a 3	Sin datos	Cribado serilologico para donante y receptor de anticuerpos	Reduccion de la inmunosupresion, ganciclovir, cidofovir, foscarnet
Herpesvirus humano-8	Meses 6-12 y mas 1 año	0.2-5%	Medidas de deteccion opcionales	Reduccion de la inmunosupresion, rapamicina
Poliomavirus BK/JC	Meses 3 a 12 y mas 1 año	1-10%	Ensavo cuantitativo de carga viral de orina o sangre basado en acidos nucleicos, citologia de orina, reaccion en cadena de la polimerasa	Reduccion de la inmunosupresion, cidofovir, leflunomida, quinolonas e inmunoglobulina intravenosa
Hepatitis B y C(adguision de una nueva infeccion)	Meses 1 a 12 y mas 1 año	2-10%	Cribado serilologico para donante y receptor de anticuerpos	Reduccion de la inmunosupresion, lamivudione, adefovir and entecavir
Hepatitis B y C(reactivacion)	Primer mes, meses 1 a 3	Sin datos	Cribado serilologico para donante y receptor de anticuerpos	
Virus de Inmunodefeciencia humana	Sin datos	Sin datos	Cribado serilologico para donante y receptor de anticuerpos	Se desconoce el manejo optimo de la inmunosupresion en personas infectadas por el VIH
Adenovirus, virus respiratorio, sincitialm influenza, parainfluenza, mataneumovirus humano, Rinovius y cotona virus	Meses 1 a 12 y mas de 1 año	Sin datos	Vacuna contra la influenza	Oseltamivir, zanamavir, rinavirina, cidofovir
Virus del Nico Occidental (asquisicion po trasplante)	Primer mes	Sin datos	Medidas de deteccion opcionales	Reduccion de la inmunosupresion
Virus del Nico Occidental (adquirdio despues del trasplante)	Meses 1 a 12 y mas de 1 año	Sin datos	Medidas de deteccion opcionales	Reduccion de la inmunosupresion

asociada a poliomavirus (PVAN) en el 1% al 10% de los pacientes con trasplante de riñon, asimismo puede provocar otras alteraciones a nivel renal como nefritis tubulointerstitial, estenosis ureteral, cistitis hemorrágica y falla temprana del injerto [72]. La manifestación de PVAN se ha asociado con la dosis indicada de terapia inmunosupresora en los pacientes, principalmente en lo que respecta a tacrolimus y/o micofenolato de mofetilo [73]. Además de acuerdo al contexto particular de cada paciente se relacionan otros factores de riesgo con menor consistencia en la literatura, que son el sexo masculino, la edad avanzada y estado del donante que engloba situación seropositiva para VBK y grado de desajuste HLA [74].

Aunque las infecciones primarias por BVK suelen ser subclínicas o vincularse con síntomas respiratorios leves, su principal sitio de persistencia es la localización en riñones y vías urinarias, ocasionando una nefropatía que característicamente en los pacientes trasplantados renales cursa con ausencia de fiebre, malestar general, mialgias u otros signos clásicos de una infección viral [75].

El tamizaje para el BVK se realiza mediante pruebas cuantitativas en orina del ADN viral cada tres meses durante dos años después de realizado el trasplante renal, ya que la tasa de desarrollo de PVAN es superior entre los primeros tres y seis meses post-intervención y luego se aplica anualmente hasta el quinto año

posterior al trasplante [63]. Se debe tener en cuenta que la viruria para BK detecta la infección activa por este virus pero no es específica para diagnosticar PVAN, reconociendo así la histología renal con cambios citopáticos e inmunohistoquímica con anticuerpos dirigidos contra antígenos del BVK como el estándar de oro para el dictamen final de la misma [76]. Por su parte, el tratamiento consiste esencialmente en reducir las dosis de fármacos inmunosupresores, para lo que se puede sustituir micofenolato por leflunomida, que ha resultado en la disminución y eliminación de la carga viral hasta en el 43% de los pacientes a las 4 semanas de haber realizado dicho cambio, o también se cuenta con diversas opciones terapéuticas de las que pueden beneficiarse tanto los pacientes con viremia por BVK como los que ya han presentado PVAN, tal es el caso de cidofovir, leflunomida, inmunoglobulina intravenosa (IVIG) y fluoroquinolona. En pacientes que debutan con infección persistente a pesar de haber recudido la terapia de inmunosupresión, casi siempre se toleran dosis de IVIG 2 g/kg en un lapso de 2 a 5 días o cidofovir 0,5 mg/kg hasta que desaparezca la infección [77].

Virus del Epstein-Barr

El virus del Epstein-Barr (VEB) pertenece a la familia de herpesvirus gamma e infecta a casi todos los seres humanos antes de la edad adulta, sin manifestaciones clínicas en muchas ocasiones o produciendo síntomas característicos de la mononucleosis infecciosa [78]. El VEB también se ha vinculado ampliamente con neoplasias, incluyendo carcinoma nasofaríngeo, carcinoma gástrico, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, y en el contexto del paciente trasplantado, en el cual se induce inmunosupresión iatrogénica, aumenta el riesgo de desarrollar enfermedades linfoproliferativas (ELPT), englobadas por un espectro variable de neoplasias potencialmente mortales que van desde infiltrados linfoides policlonales de apariencia reactiva hasta láminas de células indiferenciadas que son morfológicamente indistinguibles del linfoma maligno o del mieloma de células plasmáticas [79]. La incidencia de ELPT puede cambiar de acuerdo al tipo de órgano que es trasplantado, apareciendo en orden decreciente en trasplante de intestino delgado, trasplante de pulmón, trasplante de corazón, trasplante de hígado, trasplante de páncreas y en el último lugar trasplante de riñón [80]. Además, otros factores de riesgo involucran la edad, la etnia, número de trasplantes e intensidad de la inmunosupresión, por mencionar algunos, teniendo en cuenta también que se consideran de mayor riesgo aquellos pacientes receptores del aloinjerto renal que son seronegativos pero que reciben órganos de donantes seropositivos (aproximadamente un 85% de los donantes) y que esto último lleva a un aumento drástico de la incidencia de ELPT de hasta 10- 76 veces más su rango normal [81,82].

Igualmente, es necesario destacar que la presentación de ELPT tiene un pico bimodal, es decir; la incidencia más alta de esta entidad se da dentro de los dos primeros años y el segundo pico está entre el quinto y décimo año post trasplante [83]. Más del 65% de las ELPT se manifiestan como masas extraganglionares y tanto su diagnóstico como su caracterización se dan de acuerdo con la clasificación dictada por la Organización Mundial de la Salud que tiene en cuenta la histopatología de la misma, que se divide en cuatro categorías principales: 1) hiperplasia plasmocítica y

ELPT tipo mononucleosis infecciosa, 2) ELPT polimórfica, 3) ELPT monomórfica y 4) ELPT tipo linfoma de Hodgkin clásico [84].

La planificación para prevenir la infección por VEB incluye la realización de pruebas PCR en los receptores de trasplante renal de alto riesgo durante el primer año una vez realizada la intervención, y en aquellos que se detecte una carga viral de VEB en incremento, la primera línea de tratamiento consiste en la reducción de las dosis de fármacos inmunosupresores [85]. Algunos antivirales como el ganciclovir o valganciclovir en ocasiones son suministrados de manera profiláctica para reducir el riesgo de ELPT, sin embargo; este enfoque es muy controvertido debido a la carencia de eficacia durante el periodo de latencia viral [86].

En lo que respecta al tratamiento de la ELPT, se puede reducir el uso de medicamentos inmunosupresores, extirpación quirúrgica, inmunoterapia, quimioterapia y radioterapia para los casos que lo requieren [87].

Virus de la Hepatitis

Virus de la Hepatitis A: El virus de la Hepatitis A (HAV) pertenece a los virus RNA de la familia Picornaviridae. Su principal transmisión es vía fecal-oral [63]. El HAV es la causa más común de hepatitis viral y una de las principales causas de infecciones en viajeros. Su incidencia se estima en alrededor de 1.5 millones de caso por año, afectando principalmente a países desarrollados [88]. Su presentación clínica es típica de todas la Hepatitis, caracterizado por una ictericia leve hasta una hepatitis fulminante. Sin embargo, la infección por HAV no se relaciona con el desarrollo e hepatitis crónica [89]. En zonas endémicas, el 73% de los pacientes en hemodiálisis tienen anticuerpos para HAV positivos y un 90% de pacientes trasplantados renales con coinfección por HCV tiene anticuerpos positivos para HAV [90]. Por esta razón, se recomienda testear IgG para HAV en pacientes que son candidatos para trasplante renal o son receptores quienes tienen enfermedad crónica hepática o factores de riesgo para infección por HAV. Mientras que los pacientes con pruebas serológicas negativas deberían ser vacunados [90]. La vacuna debe ser aplicada en dos dosis con 6 meses de diferencia entre cada dosis; se ha encontrado seroconversión en sólo el 24 al 27% de los receptores de trasplante de riñón [90,91]. Por tal razón, la vacuna contra HAV debe ser administrada antes del trasplante renal [90].

Virus de la Hepatitis B: El Virus de la Hepatitis B (HBV) es un virus NA que pertenece a la familia Hepadnaviridae, que al igual que HAV, afecta los hepatocitos humanos causando así hepatitis. El HBV se transmite a través de las relaciones sexuales, transmisión vertical madre e hijo, transfusiones sanguíneas y trasplante de órganos [92]. Además, la infección por HBV se relaciona con infecciones crónicas y complicaciones como la cirrosis hepática e incluso el desarrollo de carcinoma hepatocelular [90]. La prevalencia de antígenos de superficie para HBV (HBsAg) positivo en pacientes con hemodiálisis fue del 1,3% y el 14,6% en las regiones de Asia y el Pacífico respectivamente [90]. Así mismo, la reactivación de la infección por HBV después de un trasplante es preocupante y se presenta hasta un 94% y 5% de los receptores de trasplante con HBsAg positivo y anticuerpos contra el antígeno del núcleo de la hepatitis B (Anti-HBc) respectivamente [90].

Por lo tanto, se debe evaluar previamente al paciente para la identificación de la infección por HBV. Además, se debe aplicar la vacuna a paciente con serología negativa para infección por HBV y aquellos receptores que presentan la infección previamente deben ser considerados para terapia antes del trasplante o aquellos que no cumplan criterios de tratamiento deben recibir tenofovir o entecavir después del trasplante [90,93]. En los pacientes con anti-HBc aislados se recomienda la profilaxis como terapia de elección después del trasplante [94].

En cuanto al donante, las pruebas serológicas del HBV son gran utilidad debido que ayudan al médico a la tomar la decisión de utilizar un órgano o no; ya que los donantes con anti-HBc aislados son aceptados para trasplante. Sin embargo, se ha notificado seroconversión de hasta un 10% en receptores renales después del tratamiento con anticuerpos contra el antígeno de superficie de la hepatitis B (anti-HBs) <100 UI/L [92]. Las recomendaciones actuales sugieren la profilaxis antiviral en pacientes receptores con valores de anti-HBs mayores de 10UI/L; además, se puede considerar el uso de Lamivudina como profilaxis en pacientes con anti-HBs negativos durante un año [95]. Por otro lado, los donantes con anti-HBs positivos no son candidatos para la utilización de sus órganos. Sin embargo, actualmente no se ha demostrado evidencia de infección por HBV derivado de un donante, incluso se ha demostrado excelente supervivencia de injertos en receptores con valores de anti-HBs mayores de 100 UI/L que recibieron un órgano de donante con HBsAg positivo sin haber recibido profilaxis antiviral [96]. Sin embargo, guías de consenso recomiendan profilaxis indefinida en Entecavir o Tenofovir en todos los pacientes receptores de órgano independiente de su estado inmunológico y se considera la utilización de inmunoglobulina con el HBV en los receptores con anti.HBs menores de 100UI/L [95].

Virus de la hepatitis C: El virus de la hepatitis C (HCV) es un virus RNA perteneciente a la familia Flaviviridae. Este virus, al igual que el HBC, se puede transmitir a través de trasplante de órganos, transfusión sanguínea, relaciones sexuales y, con menos frecuencia, transplacentario. Además, el HCV genera procesos crónicos en los hepatocitos generando así, a largo plazo, cirrosis y carcinoma hepatocelular [90]. En los receptores de trasplante de riñón HCV positivos se ha demostrado que tienen mejores tasas de supervivencia que los pacientes en espera para la adquisición de un órgano. Sin embargo, presentan baja supervivencia del injerto que los pacientes receptores con HCV negativo [97]. Por esta razón, se debe realizar cribado de anti-HCV en pacientes que serán receptores de riñón u otros órganos. Si el paciente presenta un resultado positivo para anti-HCV se debe realizar una carga viral del mismo y los candidatos con historia de infección crónica por HCV documentada deben tratarse de manera individual evaluando el genotipo del HCV junto con la fibrosis hepática para establecer si el paciente puede o no someterse al procedimiento de trasplante. Además, los pacientes con fibrosis hepática o cirrosis compensada requieren ser tratados con el fin de lograr una respuesta virológica sostenida antes del trasplante [92,98].

Actualmente, los antivirales de acción directa (DAA) contra la polimerasa NS5B, la proteína NS5A y la proteasa NS3/4A han sido utilizados en la infección crónica por HCV. Estos antivirales general una respuesta virológica sostenida de hasta un 90%

a las 12 semanas del tratamiento [90]. Estas terapias han sido utilizadas en pacientes trasplantados renales obteniendo respuestas virales sostenidas similares sin reacciones adversas significativas a los medicamentos o rechazo del injerto en estos pacientes [99,100]. Sin embargo, existen interacciones medicamentosas significativas entre simeprevir y ciclosporina, así como la combinación de parita-previr/ritonavir/ombitasvir/dasabuvir y ciclosporina o tacrolimus. Por tanto, las dosis de los fármacos inmunosupresores deben ajustarse y sus niveles deben controlarse de cerca [101].

SARS-CoV 2

El actual contexto de pandemia por coronavirus SARS-CoV 2 (Covid 19) que ha afectado al mundo entero también representa un riesgo significativo en pacientes que se hayan inmunosuprimidos, razón por la que debe ser incluido en el presente trabajo aun a sabiendas de los tantos interrogantes que se tienen al respecto de manera especial en la población de trasplantados renales por tratarse de una infección relativamente nueva [102].

El virus, designado como coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo tipo 2 (SARS-CoV 2) es un virus de ARN perteneciente a la familia de los coronavirus, se transmite principalmente por medio del contacto con gotitas de fluye de personas que están infectadas y se manifiesta en la mayoría de los casos (80%) con síntomas leves que no requieren intervención médica, como fiebre, astenia, tos, mialgias, síntomas gastrointestinales y otros; en contraste, hasta un 20% de los pacientes progresan a el llamado síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y otras complicaciones como shock, insuficiencia renal aguda y disfunción cardíaca aguda, los cuales pueden requerir hospitalización en unidades de cuidados intensivos y soporte ventilatorio [103,104]. No obstante, la COVID- 19 en pacientes trasplantados renales puede tornarse un poco diferente en lo que corresponde a manifestaciones clínicas, tratamiento y pronóstico como consecuencia de su estado de inmunosupresión, lo anterior ha sido justificado en diversos estudios retrospectivos en receptores de trasplante de riñón e infección por SARS-CoV 2 [105-108], que muestran que en esta población un porcentaje importante de pacientes podrían tener una presentación atípica de la enfermedad, sin fiebre, sin sintomatología respiratoria, sin hallazgos imagenológicos de neumonía por COVID 19, o en su defecto con algunos datos paraclínicos sugestivos de la infección pero que se conoce bien son inducidos por los fármacos que ingieren este tipo de pacientes, tal es el caso de la linfopenia que se observa hasta en un 63% de los pacientes infectados en la población general y que no se puede tener en cuenta al momento del dictamen médico en los receptores de trasplante renal debido a lo comentado anteriormente, asimismo podría destacarse que los síntomas gastrointestinales lograrían verse aumentados a causa de algunos medicamentos inmunosupresores, especialmente el micofenolato [109]. En este orden de ideas, se debe tener especial cuidado ante un paciente trasplantado que presente síntomas clínicos virales no especificados y sin ningún aislamiento microbiológico ya que podría tratarse de un caso de COVID- 19 sobretodo en áreas epidémicas [110].

Por otro lado, el tratamiento ideal para los pacientes trasplantados renales que son SARS-CoV 2 positivos, no se

conoce con certeza, pero resulta justo suponer que disminuir la inmunosupresión de mantenimiento que estos reciben para evitar la respuesta aloimune o rechazo del injerto, sería clave para el manejo de los mismos, ya que esta última por sí misma crea una predisposición leve de los pacientes a padecer de infecciones. Sin embargo, no está claro que tanto se debe reducir la terapia inmunosupresora para conseguir la contención del SARS-CoV 2 por la poca experiencia acumulada desde su aparición [111]. En un reporte de caso de un paciente receptor de trasplante renal con neumonía por la COVID-19 se suspendió por completo la terapia de inmunosupresión y se inició manejo con metilprednisolona a dosis de 40 mg/día más inmunoglobulina inespecífica, el cual remitió los síntomas de la enfermedad a las 2 semanas de tratamiento con muestra microbiológica negativa para SARS-CoV 2, por lo que nuevamente se tituló a dosis previa su terapia inmunosupresora con tacrolimus y micofenolato mofetil [112]. Por lo tanto, se cree que dicha estrategia de discontinuar la inmunosupresión temporalmente al menos en los pacientes que presentan síntomas graves sería beneficiosa para prevenir las complicaciones vitales en un corto lapso de tiempo [113]. Además en el contexto de ensayos clínicos, la terapia adyuvante con corticoides sistémicos ha mostrado mejoría de resultados incluyendo la disminución de la mortalidad por sus

propiedades antiinflamatorias y de control en la disregulación del sistema inmune [114].

La **Tabla 4** presenta el protocolo de manejo inmunosupresor en pacientes receptores de trasplante renal con infección por COVID-19 que emitió el grupo español del Hospital de la Paz [113].

El pronóstico de este grupo de pacientes actualmente sigue siendo incierto, aunque se destaca la mortalidad temprana en pacientes receptores de trasplante renal e infección por COVID-19 que se encuentran hospitalizados pero este aspecto requiere investigaciones más profundas [115].

Infecciones parasitarias

Las infecciones parasitarias constituyen una causa relativamente importante y rara de morbi-mortalidad en pacientes inmunocomprometidos, razón por la que se halla pobremente descrita en la literatura [116]. Generalmente tienen localización a nivel intestinal y son ocasionadas en mayor medida por protozoos ya que estos tienen la capacidad de modular la respuesta inmune del huésped al inducir las células T reguladoras y escapar así de la inmunidad, tal es el caso de Giardia Lamblia, Blastocystis Hominis, Cryptosporidium spp y Entamoeba spp las

Tabla 4. Protocolo inmunosupresor en pacientes con trasplante renal e infección por COVID-19 del Hospital de la Paz, Madrid.

Receptor de Trasplante Renal	<60 Anos	>60 Anos
Sin infiltrados pulmonares	Mantener tratamiento inmunosupreso sin cambios. Si comienza tratamiento con hidroxicloroquina disminuir la dosis de tacrolimus y de iMTOR un 20% de entrada (debido a las interacciones entre tacrolimus e iMTOR y la cloroquina) y luego monitorizar siempre niveles cada 48 h y mantener niveles de tacrolimus: 4-6 ng/ml	Suspender MMF y mantener con tacrolimus1 (niveles de 4-6 ng/ml) y prednisona (dosis habitual, no subir a 20 mg)
Con infiltrados pulmonares	Sin hipoxemia ni fiebre Suspender solo MMF. Mantener con tacrolimus1 (niveles 4-6 ng/ml) y prednisona 20 mg al día	Suspender MMF y mantener con tacrolimus1 (niveles de 4-6 ng/ml) y prednisona 20 mg al día
	Más hipoxemia (con necesidad de oxígeno) o fiebre 1. Suspender tacrolimus y MMF (o iMTOR) y mantener solo con prednisona 20 mg al día durante los primeros 4 días. 2. A partir del 5 o día de ingreso, si la situación clínica mejora (no tiene fiebre y no necesita oxígeno): Reiniciar tacrolimus1 para mantener niveles de 4-6 ng/ml asociado a la prednisona de 20 mg. 3. A partir del 5 o día de ingreso, si la situación clínica no mejora (persiste con fiebre o necesidad de oxígeno) mantener solo con prednisona 20 mg al día. Se reiniciará tacrolimus como en el punto 2 cuando mejore	1. Suspender tacrolimus y MMF (o iMTOR) y mantener solo con prednisona 20 mg al día durante los primeros 4 días. 2. A partir del 5 o día, si la situación clínica mejora (no tiene fiebre y no necesita oxígeno): Reiniciar tacrolimus1 para mantener niveles de 3-5 ng/ml asociado a la prednisona 20 mg. 3. A partir del 5 o día, si la situación clínica no mejora (persiste con fiebre o necesidad de oxígeno) mantener solo con prednisona 20 mg al día. Se reiniciará tacrolimus como en el punto 2 cuando mejore. 4. Si comienza o ya está con hidroxicloroquina disminuir la dosis de tacrolimus y de iMTOR un 20% de entrada (debido a las interacciones entre tacrolimus e iMTOR y la cloroquina)
Pacientes que han estado en contacto con un caso de infección confirmada por coronavirus y no tienen síntomas	Comenzar con hidroxicloroquina 200 mg cada 12 h durante 5 días. Reducir dosis de tacrolimus o iMTOR un 20% durante los días y posteriormente volver a la dosis habitual. Resto de la inmunosupresión sin cambios	

cuales en el contexto de inmunosupresión pueden ocasionar enfermedades graves como diarrea persistente o síndromes de mal absorción, que en los pacientes trasplantados renales se manifiestan con síntomas graves incluyendo deshidratación, pérdida de peso, aumento de creatinina sérica y niveles variables de los fármacos inmunosupresores, lo que a su vez conduciría al daño funcional del aloinjerto [117] [118]. No obstante, en el diagnóstico diferencial de estos cuadros clínicos se pueden encontrar infecciones por otros tipos de parásitos, por ejemplo helmintiasis, en la que destaca la especie *Strongyloides stercoralis* que puede asimismo provocar una infección diseminada en los pacientes inmunosuprimidos [119].

Algunos estudios concuerdan en que las infecciones parasitarias intestinales dependen en un gran porcentaje de la prevalencia de parasitismo intestinal presente en la comunidad local, de modo que estas varían de acuerdo al lugar de residencia en las distintas poblaciones, y esto es gracias a sus mecanismos de transmisión por contacto mano a mano o a través de la ruta fecal oral en la que exista contaminación de alimentos, agua o la superficie ambiental en sí misma [120,121].

Así pues, deben sugerirse como parte de las rutinas de atención médica en pacientes trasplantados o más específicamente inmunosuprimidos, la realización de exámenes periódicos de heces para facilitar la detección temprana de este tipo de infecciones [117]. Asimismo el Comité Asesor en Seguridad sobre Sangre, Tejidos y Órganos expone una guía que se basa en la seguridad microbiología de células, tejidos y órganos trasplantados en la que rescata el hecho de que no deben utilizarse estos últimos desde pacientes fallecidos cuya causa de muerte no ha sido del todo esclarecida, o en aquellos receptores de los que se tenga sospecha clínica de una infección y no se ha identificado ningún microorganismo [122]. Igualmente, las medidas preventivas requieren ser implementadas de manera estricta en estos pacientes considerados de alto riesgo, cumpliendo todas las normas de higiene, evitando ingerir alimentos o comidas que estén crudas o poco cocidas, protegerse de la picadura de mosquitos, flebotomos, garrapatas y otros artrópodos, también se sugiere ropa protectora impregnada de permetrina y el uso de mosquiteros para minimizar al máximo el riesgo de adquirir estas infecciones y complicaciones a largo plazo [123,124].

Conclusión

El trasplante renal es el tratamiento de elección en los pacientes que cursan con enfermedad renal crónica en fase terminal y se ha vuelto cada vez más exitoso. Las infecciones por agentes patógenos de distintas etiologías y su presentación en diferentes períodos de tiempo posterior al trasplante siguen representando un reto después de la intervención, por lo que es perentorio para el personal médico estar familiarizado con el abordaje diagnóstico, prevención y manejo de estos pacientes en aras de disminuir la morbilidad y desenlaces fatales.

References

1. Chen YX, Li R, Gu L, Xu KY, Liu YZ, et al. (2019) Risk factors and etiology of repeat infection in kidney transplant recipients. *Medicine (Baltimore)* 98: e17312.
2. Hollyer I, Ison MG (2018) The challenge of urinary tract infections in renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc* 20: e12828.
3. Xiong Y, Jiang J, Zhang H, Fu Q, Deng R, et al. (2018) Higher renal allograft function in deceased-donor kidney transplantation rather than in living-related kidney transplantation. *Transplant Proc* 50: 2412-22415.
4. Abderrahim E, Zammouri A, Bacha MM, Ounissi M, Gargah T, et al. (2017) Thirty years of experience at the first tunisian kidney transplant center. *Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant* 15: 84-89.
5. Noppakun K, Ingsathit A, Pongskul C, Premasthian N, Avihingsanon Y, et al. (2015) A 25-year experience of kidney transplantation in Thailand: Report from the Thai Transplant Registry. *Nephrol Carlton Vic* 20: 177-183.
6. Kumar A, Agarwal C, Hooda AK, Ojha A, Dhillon M, et al. (2016) Profile of infections in renal transplant recipients from India. *J Fam Med Prim Care* 5: 611-614.
7. Bahrami A, Shams SF, Eidgahi ES, Lotfi Z, Sheikhi M, et al. (2017) Epidemiology of infectious complications in renal allograft recipients in the first year after transplant. *Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant* 15: 631-635.
8. Hemmersbach-Miller M, Alexander BD, Sudan DL, Pieper C, Schmader KE (2019) Infections after kidney transplantation. Does age matter? *Clin Transplant* 33: e13516.
9. Sousa SR de, Galante NZ, Barbosa DA, Pestana JOM (2010) Incidence of infectious complications and their risk factors in the first year after renal transplantation. *J Bras Nefrol Orgao Of Soc Bras E Lat-Am Nefrol* 32: 75-82.
10. Kazımoğlu H, Harman R, Mercimek MN, Dokur M, Uysal E (2019) Evaluation of early and late-term infections after renal transplantation: Clinical experiences of Sanko University Medical Faculty Transplantation Center. *Turk J Urol* 45: 63-69.
11. Kotagiri P, Chembolli D, Ryan J, Hughes PD, Toussaint ND (2017) Urinary tract infections in the first year post-kidney transplantation: Potential benefits of treating asymptomatic bacteriuria. *Transplant Proc* 49: 2070-2075.
12. Al Midani A, Elands S, Collier S, Harber M, Shendi AM (2018) Impact of urinary tract infections in kidney transplant recipients: a 4-year single-center experience. *Transplant Proc* 50: 3351-3355.
13. Shuihui W, Xiaohui W, Yanyan D, Yunhong L, Yingxia L, et al. (2016) The prevalence and predictive factors of urinary tract infection in patients undergoing renal transplantation: A meta-analysis. *Am J Infect Control* 44: 1261-1268.
14. Ariza-Heredia EJ, Beam EN, Lesnick TG, Cosio FG, Kremers WK, et al. (2014) Impact of urinary tract infection on allograft function after kidney transplantation. *Clin Transplant* 28: 683-690.
15. Green H, Rahamimov R, Gafter U, Leibovitch L, Paul M (2011) Antibiotic prophylaxis for urinary tract infections in renal transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc* 13: 441-447.
16. Espinar MJ, Miranda IM, Costa-de-Oliveira S, Rocha R, Rodrigues AG, et al. (2015) Urinary tract infections in kidney transplant patients due to *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*-producing extended-spectrum β -Lactamases: Risk Factors and Molecular Epidemiology 10: 0134737.

17. Ariza-Heredia EJ, Beam EN, Lesnick TG, Kremers WK, Cosio FG, et al. (2013) Urinary tract infections in kidney transplant recipients: role of gender, urologic abnormalities, and antimicrobial prophylaxis. *Ann Transplant* 18: 195-204.
18. Khorvash F, Mortazavi M, Hakamifard A, Ataei B (2016) Comparison of the effect of co-trimoxazole and co-trimoxazole plus ciprofloxacin in urinary tract infection prophylaxis in kidney transplant patients. *Adv Biomed Res* 5:108.
19. Wojciechowski D, Chandran S (2013) Effect of ciprofloxacin combined with sulfamethoxazole-trimethoprim prophylaxis on the incidence of urinary tract infections after kidney transplantation. *Transplantation* 96: 400-405.
20. Shapouri moghaddam A, Arfaatabar M, Tavakol afshari J, Shakerimoghaddam A, Mohammadzamani Z, et al. (2019) Prevalence and antimicrobial resistance of bacterial uropathogens isolated from Iranian kidney transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Iran J Public Health* 48: 2165-2176.
21. Parasuraman R, Julian K, AST Infectious Diseases Community of Practice (2013) Urinary tract infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg* 13: 327-336.
22. Origüen J, López-Medrano F, Fernández-Ruiz M, Polanco N, Gutiérrez E, et al. (2016) Should asymptomatic bacteriuria be systematically treated in kidney transplant recipients? results from a randomized controlled trial. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg* 16: 2943-2953.
23. Green H, Rahamimov R, Goldberg E, Leibovici L, Gafter U, et al. (2013) Consequences of treated versus untreated asymptomatic bacteriuria in the first year following kidney transplantation: Retrospective observational study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol* 32: 127-131.
24. Azap Ö, Togan T, Yesilkaya A, Arslan H, Haberal M, (2013) Antimicrobial susceptibilities of uropathogen *Escherichia coli* in renal transplant recipients: dramatic increase in ciprofloxacin resistance. *Transplant Proc* 45: 956-957.
25. Pouch SM, Kubin CJ, Satlin MJ, Tsapepas DS, Lee JR, et al. (2015) Epidemiology and outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteriuria in kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc* 17: 800-809.
26. Rodrigues Dos Santos BG, Amaral ES, Fernandes PFCBC, Oliveira CMC, Rodrigues JLN, et al. (2016) Urinary Tract Infections and Surgical Site Infections due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in Renal Transplant. *Transplant Proc* 48: 2050-2055.
27. Dizdar OS, Ersoy A, Akalin H (2014) Pneumonia after kidney transplant: incidence, risk factors and mortality. *Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant* 12: 205-211.
28. Kara S, Sen N, Kursun E, Yabanoğlu H, Yıldırım S, et al. (2018) Pneumonia in Renal Transplant Recipients: A Single-Center Study. *Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant* 16: 122-125.
29. Wilmes D, Coche E, Rodriguez-Villalobos H, Kanaan N (2018) Bacterial pneumonia in kidney transplant recipients. *Respir Med* 137: 89-94
30. Zeyneloğlu P (2015) Respiratory complications after solid-organ transplantation. *Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant* 13: 115-125.
31. Gudiol C, Sabé N, Carratalà J (2019) Is hospital-acquired pneumonia different in transplant recipients? *Clin Microbiol Infect* 25: 1186-1194.
32. F S, H T, H G, K T, T J, et al. (2007) Computed tomographic features of *Legionella pneumophila* pneumonia in 38 cases. *J Comput Assist Tomogr* 31: 125-131.
33. Ito A, Ishida T, Washio Y, Yamazaki A, Tachibana H (2017) *Legionella* pneumonia due to non-*Legionella pneumophila* serogroup 1: usefulness of the six-point scoring system. *BMC Pulm Med* 17: 211.
34. Mercante JW, Winchell JM (2015) Current and emerging *Legionella* diagnostics for laboratory and outbreak investigations. *Clin Microbiol Rev* 28: 95-133.
35. Sabrià M, Pedro-Botet ML, Gómez J, Roig J, Vilaseca B, et al. (2005) Fluoroquinolones vs macrolides in the treatment of Legionnaires disease. *Chest* 128: 1401-1405.
36. Lebeaux D, Morelon E, Suarez F, Lanternier F, Scemla A, et al. (2014) Nocardiosis in transplant recipients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol* 33: 689-702.
37. Shrestha S, Kanellis J, Korman T, Polkinghorne KR, Brown F, et al. (2016) Different faces of *Nocardia* infection in renal transplant recipients. *Nephrol Carlton Vic* 21: 254-260.
38. Yu X, Han F, Wu J, He Q, Peng W, et al. (2011) *Nocardia* infection in kidney transplant recipients: Case report and analysis of 66 published cases. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc* 13: 385-391.
39. Muñoz P, Rodríguez C, Bouza E (2005) *Mycobacterium tuberculosis* infection in recipients of solid organ transplants. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 40: 581-587.
40. Jia L, Jin Y, Qiquan W, Qifa Y, Yisheng H (2014) The risk factors for tuberculosis in liver or kidney transplant recipients. *BMC Infectious Diseases* 14: 387.
41. Abidi K, Jellouli M, Hammi Y, Gargah T (2015) Tuberculosis following kidney transplantation: Report of paediatric case. *Pan Afr Med J* 22: 302.
42. Meinerz G, da Silva CK, Goldani JC, Garcia VD, Keitel E, et al. (2016) Epidemiology of tuberculosis after kidney transplantation in a developing country. *Transpl Infect Dis* 18: 176-182.
43. Boubaker K, Gargah T, Abderrahim E, Abdallah TB, Kheder A (2013) *Mycobacterium tuberculosis* infection following kidney transplantation. *BioMed Res Int* 2013: 347103.
44. Cahuayme-Zuniga LJ, Brust KB (2019) *Mycobacterial* infections in patients with chronic kidney disease and kidney transplantation. *Adv Chronic Kidney Dis* 26: 35-40.
45. Abad CLR, Razonable RR (2018) *Mycobacterium tuberculosis* after solid organ transplantation: A review of more than 2000 cases. *Clin Transplant* 32: 13259.
46. Marques IDB, Azevedo LS, Pierrotti LC, Caires RA, Sato VAH, et al. (2013) Clinical features and outcomes of tuberculosis in kidney transplant recipients in Brazil: a report of the last decade. *Clin Transplant* 27: 169-176.
47. Myall K, Milburn HJ (2017) An update on the management of latent tuberculosis infection and active disease in patients with chronic kidney disease. *Pol Arch Intern Med* 127: 681-686.
48. Macken E, de Jonge H, Van Caesbroeck D, Verhaegen J, Van Kerkhoven D, et al. (2015) *Rhodococcus equi* Sepsis in a Renal Transplant Recipient: A Case Study. *Transplant Direct* 1: 11.
49. Menon V, Gottlieb T, Gallagher M, Cheong EL (2012) Persistent *Rhodococcus equi* infection in a renal transplant patient: Case report and review of the literature. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc* 14: 126-133.

50. Bodro M, Sabé N, Tubau F, Lladó L, Baliellas C, et al. (2013) Risk factors and outcomes of bacteremia caused by drug-resistant ESKAPE pathogens in solid-organ transplant recipients. *Transplantation* 96: 843-849.
51. Daskalaki E, Koukoulaki M, Bakalis A, Papastamopoulos V, Belesioutou E, et al. (2014) Blood stream infections in renal transplant recipients: A single-center study. *Transplant Proc* 46: 3191-3193.
52. Kritikos A, Manuel O (2016) Bloodstream infections after solid-organ transplantation. *Virulence* 7: 329-340.
53. Shendi AM, Wallis G, Painter H, Harber M, Collier S (2018) Epidemiology and impact of bloodstream infections among kidney transplant recipients: A retrospective single-center experience. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc* 20.
54. Cawcutt KA, Zimmer A. (2019) Management of infection in patients with kidney transplant. *Crit Care Nephrol* 1: 552-560.
55. Shekar M, Elumalai R, Elayaperumal I, Yelahanka RP, Anandkumar DG, et al. (2019) Prevalence and outcome of systemic fungal infections in renal transplant recipients - A tertiary care experience. *Saudi J Kidney Dis Transplant Off Publ Saudi Cent Organ Transplant Saudi Arab*. 30: 1137-1143.
56. Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, Hadley S, Kauffman CA, et al. (2010) Invasive fungal infections among organ transplant recipients: Results of the transplant-associated infection surveillance network. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 50: 1101-1111.
57. Khan A, El-Charabaty E, El-Sayegh S (2015) Fungal infections in renal transplant patients. *J Clin Med Res* 7: 371-378.
58. Silveira FP, Kusne S, AST Infectious Diseases Community of Practice (2013) Candida infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg* 4: 220-227.
59. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, et al. (2008) Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 46: 1813-1821.
60. Aloufi M, Alzahrany G, Abdulmajeed N, Alzahrani S, Alghwery S, et al. (2019) Viral infections after kidney transplantation in a cohort of children: A retrospective single-center study. *Transplant Proc* 51: 522-525.
61. Attias P, Melica G, Boutboul D, De Castro N, Audard V, et al. (2019) Epidemiology, risk factors, and outcomes of opportunistic infections after kidney allograft transplantation in the era of modern immunosuppression: A monocentric cohort study. *J Clin Med* 8: 594.
62. Cukuranovic J, Ugrenovic S, Jovanovic I, Visnjic M, Stefanovic V (2012) Viral Infection in Renal Transplant Recipients. *Sci. World J* 2012: 820621.
63. Vanichanan J, Udomkarnjananun S, Avihingsanon Y, Jutivorakool K (2018) Common viral infections in kidney transplant recipients. *Kidney Res Clin Pract* 37: 323-337.
64. Cukuranovic J, Ugrenovic S, Jovanovic I, Visnjic M, Stefanovic V (2012) Viral infection in renal transplant recipients. *Sci. World J* 2012: 820621.
65. Dandamudi R, Smith J, Dharnidharka VR (2019) Renal transplantation and predisposition to opportunistic infections. *Curr Opin Pediatr* 31: 226-231.
66. Scaggs Huang FA, Danziger-Isakov L (2019) Infectious disease risks in pediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. 34: 1155-1166.
67. Kaminski H, Fishman JA (2016) The cell biology of cytomegalovirus: Implications for transplantation. *Am J Transplant*. 16: 2254-2269.
68. Fehr T, Cippà PE, Mueller NJ (2015) Cytomegalovirus post kidney transplantation: Prophylaxis versus pre-emptive therapy? *Transpl Int* 28: 1351-1356.
69. Vacher-Coponat H, Brunet C, Moal V, Loundou A, Bonnet E, et al. (2006) Tacrolimus/Mycophenolate Mofetil improved natural killer lymphocyte reconstitution one year after kidney transplant by reference to Cyclosporine/Azathioprine. *Transplantation* 82: 558-566.
70. Humar A, Michaels M (2006) Monitoring on. American Society of Transplantation recommendations for screening, monitoring and reporting of infectious complications in immunosuppression trials in recipients of organ transplantation. *Am J Transplant* 6: 262-274.
71. Chan S, Isbel NM, Hawley CM, Campbell SB, Campbell KL, et al. (2019) Infectious complications following kidney transplantation—a focus on hepatitis c infection, cytomegalovirus infection and novel developments in the gut microbiota. *Medicina (Mex)* 55: 672.
72. Hirsch HH, Randhawa P, AST Infectious Diseases Community of Practice (2013) BK polyomavirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg* 4: 179-188.
73. Borni-Duval C, Caillard S, Olagne J, Perrin P, Braun-Parvez L, et al. (2013) Risk factors for BK virus infection in the era of therapeutic drug monitoring. *Transplantation* 95: 1498-1505.
74. Lamarche C, Orio J, Collette S, Senécal L, Hébert M-J, et al. (2016) BK polyomavirus and the transplanted kidney: immunopathology and therapeutic approaches. *Transplantation* 100: 2276-2287.
75. Mengxi J, Johanna RA, Silas FJ, Michael JI (2009) The role of polyomaviruses in human disease. *Virology* 384: 266-273.
76. Fishman JA (2017) Infection in organ transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg* 17: 856-879.
77. Santeusano AD, Lukens BE, Eun J (2017) Antiviral treatment of BK virus viremia after kidney transplantation. *Am J Health Syst Pharm* 74: 2037-2045.
78. Styczynski J, Reusser P, Einsele H, de la Camara R, Cordonnier C, et al. (2009) Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: Guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. *Bone Marrow Transplant* 43: 757-770.
79. Gulley ML, Tang W (2010) Using Epstein-Barr viral load assays to diagnose, monitor, and prevent posttransplant lymphoproliferative disorder. *Clin Microbiol Rev* 23: 350-366.
80. Dierickx D, Habermann TM (2018) Post-transplantation lymphoproliferative disorders in adults. *N Engl J Med*. 378: 549-5862.
81. Walker RC, Marshall WF, Strickler JG, Wiesner RH, Velosa JA, et al. (1995) Pretransplantation Assessment of the Risk of Lymphoproliferative Disorder. *Clin Infect Dis* 20: 1346-1353.
82. Ho M, Miller G, Atchison RW, Breinig MK, Dummer JS, et al. (1985) Epstein-Barr Virus Infections and DNA Hybridization Studies in Posttransplantation Lymphoma and Lymphoproliferative Lesions: The Role of Primary Infection. *J Infect Dis* 152: 876-886.
83. Gerhard O (2003) Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *American Journal of Transplantation - Wiley Online Library*.

84. SWERDLOW S (2008) WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. WHO Classif Tumours 22008: 439.
85. Le J, Durand CM, Agha I, Brennan DC (2017) Epstein-Barr virus and renal transplantation. *Transplant Rev* 31: 55-60.
86. Höcker B, Böhm S, Fickenscher H, Küsters U, Schnitzler P, et al. (2012) (Val-)Ganciclovir prophylaxis reduces Epstein-Barr virus primary infection in pediatric renal transplantation. *Transplant international* 25: 723-731.
87. Allen UD, Preiksaitis JK, AST Infectious Diseases Community of Practice (2013) Epstein-Barr virus and posttransplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg* 4: 107-120.
88. Abolghasemi S, Sali S, Arabsaghari E, Sadeghian Y, Samadian F (2017) Seroprevalence of hepatitis a in hemodialysis patient candidate for kidney transplant younger than forty years. *Nov Biomed* 5: 49-53.
89. Foster MA, Weil LM, Jin S, Johnson T, Hayden-Mixson TR, et al. (2017) Transmission of hepatitis a virus through combined liver-small intestine-pancreas transplantation. *Emerg Infect Dis.* 23: 590-596.
90. Vanichanan J, Udomkarnjananun S, Avihingsanon Y, Jutivorakool K (2018) Common viral infections in kidney transplant recipients. *Kidney Res Clin Pract* 37: 323-337.
91. Jeon HJ, Ro H, Jeong JC, Koo TY, Han M, et al. (2014) Efficacy and safety of hepatitis A vaccination in kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 16: 511-515.
92. Levitsky J, Doucette K (2013) Viral hepatitis in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 13: 147-168.
93. Lok ASF, McMahon BJ (2009) Chronic hepatitis B: Update 2009. *Hepatology* 50: 661-662.
94. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT (2015) American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 148: 215-219.
95. Huprikar S, Danziger-Isakov L, Ahn J, Naugler S, Blumberg E, et al. (2015) Solid organ transplantation from hepatitis B virus-positive donors: Consensus guidelines for recipient management. *Am J Transplant* 15: 1162-1172.
96. Chancharoenthana W, Townamchai N, Pongpirul K, Kittiskulnam P, Leelahavanichkul A, et al. (2014) The outcomes of kidney transplantation in hepatitis B surface antigen (HBsAg)-negative recipients receiving graft from HBsAg-positive donors: A retrospective, propensity score-matched study. *Am J Transplant* 14: 2814-2820.
97. Morales JM, Fabrizi F (2015) Hepatitis C and its impact on renal transplantation. *Nat Rev Nephrol* 11: 172-182.
98. Terrault NA, Adey DB (2007) The kidney transplant recipient with hepatitis C infection: Pre-and posttransplantation treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2: 563-575.
99. Beinhardt S, Al Zoairy R, Ferenci P, Kozbial K, Freissmuth C, et al. (2016) DAA-based antiviral treatment of patients with chronic hepatitis C in the pre- and postkidney transplantation setting. *Transpl Int* 29: 999-1007.
100. Lin M V., Sise ME, Pavlakis M, Amundsen BM, Chute D, et al. (2016) Efficacy and safety of direct acting antivirals in kidney transplant recipients with chronic hepatitis C virus infection. *PLoS ONE* 11: 1-14.
101. Burgess S, Partovi N, Yoshida EM, Erb SR, Azalgará VM, et al. (2015) Drug interactions with direct-acting antivirals for Hepatitis c: Implications for HIV and transplant patients. *Ann Pharmacother* 49: 674-87.
102. Elias M, Pievani D, Randoux C, Louis K, Denis B, et al. (2020) COVID-19 infection in kidney transplant recipients: disease incidence and clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol* 31: 2413-2423.
103. Cao Y, Liu X, Xiong L, Cai K (2020) Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* 92: 1449-1459.
104. Zhou M, Zhang X, Qu J (2020) Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A clinical update. *Front Med* 14: 126-135.
105. Akalin E, Azzi Y, Bartash R, Seethamraju H, Parides M, et al. (2020) Covid-19 and kidney transplantation. *N Engl J Med* 382: 2475-2477.
106. Alberici F, Delbarba E, Manenti C, Econimo L, Valerio F, et al. (2020) A single center observational study of the clinical characteristics and short-term outcome of 20 kidney transplant patients admitted for SARS-CoV2 pneumonia. *Kidney Int* 97: 1083-1088.
107. Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, Husain SA, Dube GK, et al. (2020) COVID-19 in solid organ transplant recipients: Initial report from the US epicenter. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg* 20: 1800-1808.
108. Columbia University Kidney Transplant Program (2020) Early description of coronavirus 2019 disease in kidney transplant recipients in New York. *J Am Soc Nephrol* 31: 1150-1156.
109. Jawdeh BGA (2020) COVID-19 in kidney transplantation: Outcomes, immunosuppression management, and operational challenges. *Adv Chronic Kidney Dis* 27: 383-389.
110. Guillen E, Pineiro GJ, Revuelta I, Rodriguez D, Bodro M, et al. (2020) Case report of COVID-19 in a kidney transplant recipient: Does immunosuppression alter the clinical presentation? *Am J Transplant* 20: 1875-1878.
111. Kronbichler A, Gauckler P, Windpessl M, Il Shin J, Jha V, et al. (2020) COVID-19: Implications for immunosuppression in kidney disease and transplantation. *Nat Rev Nephrol* 16: 365-367.
112. Zhu L, Xu X, Ma K, Yang J, Guan H, et al. (2020) Successful recovery of COVID-19 pneumonia in a renal transplant recipient with long-term immunosuppression. *Am J Transplant* 20: 1859-1863.
113. López V, Vázquez T, Alonso-Titos J, Cabello M, Alonso A, et al. (2020) Recomendaciones en el manejo de la pandemia por coronavirus SARS-CoV-2 (Covid-19) en pacientes con trasplante renal. *Nefrología* 40: 265-271.
114. Lansbury L, Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS (2019) Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev* 48: 98-106.
115. Mahalingasivam V, Craik A, Tomlinson LA, Ge L, Hou L, et al. (2021) A systematic review of COVID-19 and kidney transplantation. *Kidney Int Rep* 6: 24-45.
116. Ather I, Pourafshar N, Schain D, Gupte A, Casey MJ (2017) Babesiosis: An unusual cause of sepsis after kidney transplantation and review of the literature. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc* 19: 12740.
117. Rasti S, Hassanzadeh M, Hooshyar H, Momen-Heravi M, Mousavi SGA, et al. (2017) Intestinal parasitic infections in different groups of immunocompromised patients in Kashan and Qom cities, central Iran. *Scand J Gastroenterol* 52: 738-741.
118. Maes B, Hadaya K, de Moor B, Cambier P, Peeters P, et al. (2006) Severe diarrhea in renal transplant patients: Results of the DIDACT

- study. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg* 6: 1466-1472.
119. Buonfrate D, Requena-Mendez A, Angheben A, Muñoz J, Gobbi F, et al. (2013) Severe strongyloidiasis: A systematic review of case reports. *BMC Infect Dis* 13: 78.
120. Azami M, Sharifi M, Hejazi SH, Tazhibi M (2010) Intestinal parasitic infections in renal transplant recipients. *Braz J Infect Dis Off Publ Braz Soc Infect Dis* 14: 15-18.
121. Meamar A, Rezaian M, Mohraz M, Zahabiun F, Hadighi R, et al. (2007) A comparative analysis of intestinal parasitic infections between HIV+/AIDS patients and non-hiv infected individuals. *Iran J Parasitol* 2: 1-6.
122. Cooper AJR, Dholakia S, Holland CV, Friend PJ (2017) Helminths in organ transplantation. *Lancet Infect Dis* 17: 166-176.
123. Wołyniec W, Sulima M, Renke M, Dębska-Ślizień A (2020) Parasitic infections associated with unfavourable outcomes in transplant recipients. *Medicina* 54: 27.
124. Pierrotti LC, Kotton CN (2015) Transplantation in the tropics: Lessons on prevention and management of tropical infectious diseases. *Curr Infect Dis Rep* 17: 492.